UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1936 N° 147

Les Métastases dans le Cancer du Sein

(Vraies et Fausses Métastases)

THÈSE

Pour le Doctorat de l'Université

(MENTION MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1936

PAR

Stanislas BURSZTYN

MEMBRES DU JURY.... MM. J. DUCUING, *Président.*
TAPIE (J.), SOULA, BUGNARD } *Assesseurs.*
SOREL (R.), *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE
(LION ET FILS)
2, Rue Romiguières, 2

1936

LES MÉTASTASES DANS LE CANCER DU SEIN

(VRAIES ET FAUSSES MÉTASTASES)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1936 N° 147

Les Métastases dans le Cancer du Sein

(Vraies et Fausses Métastases)

THÈSE

Pour le Doctorat de l'Université

(MENTION MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1936

PAR

Stanislas BURSZTYN

MEMBRES DU JURY.... MM. J. DUCUING, *Président.*
TAPIE (J.)
SOULA } *Assesseurs.*
BUGNARD
SOREL (R.), *Suppléant.*

IMPRIMERIE TOULOUSAINE
(LION ET FILS)
2, Rue Romiguières, 2
—
1936

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	BARDIER.
Assesseur		DAMBRIN.
Doyen honoraire		ABELOUS.
Professeurs honoraires		MOSSE.
		SAINT-ANGE
		BEZY.
		MARIE.
		MOREL.
		TAPIE.
		AUDEBERT.
		ESCAT.

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	VALLOIS.
Histologie et embryologie		ARGAUD.
Anatomie pathologique		TAPIE (J.).
Pathologie générale et expérimentale		BARDIER.
Bactériologie		RISPAL.
Pathologie interne		SERR.
Hygiène et Médecine préventive		LAFFORGUE.
Médecine légale		SOREL (E.).
Clinique médicale		DALOUS.
		LAPORTE.
Clinique chirurgicale et gynécologique		MERIEL.
Clinique chirurgicale		DAMBRIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		CAUBET.
Clinique médicale infantile et puériculture	Mlle	CONDAT.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique ophtalmologique		GORSE.
Physique biologique et médicale		ESCANDE.
Chimie et Toxicologie		MOOG.
Pharmacie		RIBAUT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		ROQUES.
Oto-rhino-laryngologie		ESCAT.
Botanique et Matière médicale		MAURIN.
Clinique obstétricale		GARIPUY.
Physiologie		SOULA.
Clinique du Cancer		DUCUING.
Clinique des voies urinaires		MIGINIAC.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie topographique	MM.	DIEULAFE
Chimie		VALDIGUIE.
Anatomie		CLERMONT.
Histoire naturelle pharmaceutique		MARTIN-SANS.
Clin. maladies cutanées et syphilitiques (Ag. libre)		NANTA.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie		BRUSTIER.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GARIPUY.
Obstétrique		ESTIENNY.
Chimie pathologique		VALDIGUIE.
Pharmacologie		SOULA.
Chimie minérale		VALDIGUIE.
Cryptogamie		MARTIN-SANS.
Zoologie		VALLOIS
Stomatologie		CADENAT.
Physique Pharmaceutique		BUGNARD.
Chimie organique		BRUSTIER.
Dermatologie et Syphiligraphie		CHATELLIER.
Législation pharmaceutique		MAURIN.
Botanique		MARTIN-SANS.
Parasitologie		DELAS.
Physiologie		BOUISSET.
Oto-rhino-laryngologie		CALVET.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie	MM.	CALVET.
Médecine		SENDRAIL.
		SOREL (R.)
		MOREL (L.).
Chirurgie		LEFEBVRE.
		BOULARAN.
Pharmacie		FLORENCE.
Physique médicale		BUGNARD.
Obstétrique (chargé des fonctions d'Agrégé)		ESTIENNY.
Secrétaire de la Faculté		RENARD.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891.)

CETTE THESE EST DEDIEE :

A MA MERE ET A MON PERE

Faible témoignage de ma profonde affection et de ma grande reconnaissance.

A MA SŒUR CHERIE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUCUING

Chirurgien-Chef des Hôpitaux
Professeur de Clinique du Cancer
Directeur du Centre Anti-Cancéreux de Toulouse

Pour lui exprimer ma reconnaissance et mon admiration non seulement pour sa science, mais encore pour ses idées qui s'élèvent au-dessus de tous les préjugés sociaux.

Que l'exemple de ses hautes qualités intellectuelles et morales me guide toujours dans le cours de ma vie.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. TAPIE

Monsieur le Professeur C. SOULA

Monsieur le Professeur Agrégé BUGNARD

Monsieur le Professeur Agrégé R. SOREL

A LA MEMOIRE DE MONSIEUR J. FOCH

Proviseur honoraire au Lycée de Toulouse

A Monsieur le Docteur L. DUCUING

Chef du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie
au Centre Anti-Cancéreux de Toulouse.

A Monsieur le Docteur P. BEZY

Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin-Chef au Lycée de Toulouse,

dont j'eus l'honneur d'être l'interne.

A Monsieur le Docteur P. GUILHEM

Chef de Clinique à la Faculté

A Monsieur le Docteur F. GOEBEL

Professeur Agrégé à la Faculté de Varsovie

A Monsieur le Docteur G. TOURNEUX

Assistant à la Faculté de Médecine
Licencié ès Sciences

MEIS ET AMICIS

Introduction

« S'il y a quelque moyen de rendre les hommes plus sages et plus heureux qu'ils ne sont, c'est dans la médecine qu'il faut le chercher. »

DESCARTES.

Le cancer du sein est après celui du col de l'utérus le cancer le plus fréquent de la femme.

Il représente, en effet, 16 % des cancers que nous observons au Centre Anti-Cancéreux de Toulouse et encore faut-il remarquer qu'un grand nombre des malades atteints de cancer du sein est opéré dans les services de chirurgie générale.

Tandis que les métastases du cancer du col utérin (1) sont relativement rares, celles du sein tiennent sans contredit la première place.

Pendant 10 ans, c'est-à-dire depuis octobre 1924 jusqu'à octobre 1934, sur 700 cancers du col utérin observés au Centre Anti-Cancéreux, on ne trouve que 2 observations avec 3 métastases, soit 0,28 p. 100.

Dans le même laps de temps sur 484 cancers du

(1) Voir la thèse de notre camarade Denoun.

sein nous avons trouvé 36 observations avec 53 métastases, soit 7,4 p. 100.

Les métastases du cancer du sein ont été l'objet d'études très nombreuses et très détaillées.

Un des plus beaux travaux sur la question est, en France, le livre de DELBET, auquel il est juste de se rapporter, car ce travail résume la majorité de nos connaissances actuelles, soulève des questions pathogéniques extrêmement séduisantes sur l'évolution du cancer et essaye d'expliquer le mécanisme de ses métastases.

Notre but est d'apporter une contribution à l'étude des métastases dans le cancer du sein, en nous inspirant directement de l'étude de 36 observations inédites du C. A. T. et de l'enseignement de notre maître, M. le professeur DUCUING.

Nous ferons une étude à peu près complète des métastases au cours de l'évolution du cancer du sein et l'on verra que beaucoup d'obscurité jusqu'ici existant, est le fait d'une mauvaise définition et que *la plupart des généralisations considérées comme dues à des vraies métastases par voie sanguine sont, en réalité, de très larges extensions par lymphangite cancéreuse.*

Notre travail consistera à reprendre à partir de la définition de pathologie générale, la question de la métastase dans le cancer du sein, comme l'a fait DENOUN pour la métastase dans le cancer du col de l'utérus, de telle sorte, qu'il contribuera avec celui de notre camarade à mettre un peu de clarté

dans ces questions complexes et, à former un tout exprimant les idées chères à notre Maître.

Nous avons développé le sujet de cette thèse dans six chapitres principaux :

Le Chapitre I concerne les notions préliminaires ;

Le Chapitre II contient 36 observations ;

Le Chapitre III concerne l'étude analytique des observations ;

Le Chapitre IV renferme quelques considérations sur la pathogénie des métastases ;

Le Chapitre V présente le traitement de métastases et la conduite à tenir ;

Le Chapitre VI montre les résultats obtenus.

Enfin, nous avons terminé notre thèse par quelques conclusions et par une bibliographie aussi complète que possible.

Qu'il nous soit permis, dès l'ouverture de cette thèse, de remercier vivement notre Maître, M. le professeur Ducuing, d'avoir bien voulu nous confier le présent travail.

Nous remercions également ses collaborateurs et élèves, MM. les docteurs Nègre, Guilhem, Miletzky et Marquès, qui ont facilité notre tâche par leurs conseils précieux.

CHAPITRE PREMIER

Notions Préliminaires

I. — DEFINITION DE LA RECIDIVE

On appelle récidive le retour de mal.

En matière de cancer, la récidive peut être locale, ganglionnaire ou à distance.

Voici quelques explications que nous trouvons dans le « Précis de Cancérologie » de notre Maître :

1° Récidives locales

« Quelques cellules concéreuses du noyau primitif, laissées dans la plaie au cours d'une exérèse ou non détruites par l'irradiation, se mettent à proliférer et sont l'origine de la récidive. »

2° Récidives ganglionnaires et récidives à distance

« Deux mécanismes peuvent être invoqués. Dans le premier cas, une récidive locale reste cliniquement non décelable et envoie cependant des embolies néoplasiques dans les ganglions ou dans toute l'écono-

mie. Dans le deuxième cas, des cellules cancéreuses avaient déjà essaimé dans les ganglions ou dans les différents points de l'organisme avant l'acte thérapeutique. Il s'agit en réalité d'une récidive locale latente avec un retentissement à distance perceptible. »

II. — DEFINITION DE LA METASTASE EN GENERAL

On appelle métastase « la disparition d'un phénomène pathologique coïncidant avec l'apparition en un autre point de l'économie d'un autre phénomène pathologique, ces deux manifestations morbides étant sous la dépendance d'une même maladie. » (1).

Comme on le conçoit facilement, les noyaux cancéreux dont nous voulons parler ne sont pas des métastases au sens exact du mot puisque le noyau primitif existe en même temps que la propagation.

On donne donc le nom de métastase à des noyaux secondaires du cancer, à des propagations *habituellement indépendantes* du noyau primitif, siégeant dans une autre région.

Il s'agit donc le plus souvent *d'une extension discontinue* au moins cliniquement.

On ne doit pas ranger dans les métastases les extensions très larges dépassant les limites de la région par extension de proche en proche.

Cette définition bien que s'éloignant déjà du sens éthymologique du mot (meta - au delà, à distance)

(1) Garnier et Delamare : Dictionnaire des termes techniques et médicaux. (Edit. méd. Norbert Maloine, Paris, 1935.)

doit être encore élargie. On a pris, en effet, l'habitude d'admettre sous le nom de métastase les adénopathies cancéreuses qui sont en dehors des ganglions régionaux.

Il se peut que ces adénopathies constituent un processus discontinu par rapport au noyau primitif, mais on les range encore dans les métastases lorsqu'elles sont rattachées aux adénopathies régionales — et de ce fait au noyau primitif — par une traînée de lymphangite cancéreuse continue. Il est vrai que ce lien est dans ce cas le plus souvent visible au microscope seulement.

Inutile de dire que l'adénopathie régionale dont la présence est presque constante et très fréquente fait partie intégrante du tableau clinique et non pas des métastases.

Quant aux récidives, nous les considérons comme faisant partie du tableau clinique lorsqu'elles se développent dans la région opératoire, dans les relais ganglionnaires régionaux.

Au contraire, quand une récidive se produit hors de la région ou des ganglions régionaux, elle représente une métastase.

En définitive toute extension discontinue ou paraissant telle siégeant hors de la région d'origine du cancer, toute adénopathie hors de ganglions régionaux constitue une métastase.

Au point de vue topographique on entrevoit déjà, sans préjuger du mécanisme, qu'il existe des métastases de voisinage et des métastases lointaines (éloignées).

Les adénopathies et les pustules siégeant dans les régions contigues à celle sur laquelle se développe le cancer sont des métastases de voisinage, les autres constituent des métastases éloignées..

III. — DEFINITION DE LA GENERALISATION DU CANCER

Pour si étonnant que cela paraisse, il est difficile de préciser ce qu'il faut entendre par généralisation du cancer. Théoriquement, pour qu'un cancer soit « généralisé », il faudrait que *l'organisme tout entier soit infesté.*

En réalité, nous disons qu'un cancer est généralisé dès que nous constatons un petit noyau dans le foie, dans le fémur ou ailleurs. Ceci n'a rien de très exagéré puisque nous pouvons admettre que le cancer peut dès ce moment être disséminé dans tous les points de l'organisme.

A-t-on le droit de dire qu'un cancer est généralisé quand il a franchi les limites de la région où il est né ?

Evidemment non puisque l'évolution du processus cancéreux à ce stade peut n'être qu'une extension très large.

Notre Maître a d'ailleurs opéré de tels cancers avec succès et ceci marque bien qu'ils n'étaient pas généralisés.

Nous accepterons arbitrairement qu'un cancer est généralisé lorsque sera dépassée, par un processus discontinu, la région sur laquelle il est né ou les

ganglions auxquels se rendent les lymphatiques de cette région, en un mot *quand il présente des métastases.*

Dans l'un et dans l'autre cas, si la généralisation n'est pas effectuée, elle peut l'être à un moment quelconque ; elle l'est peut-être microscopiquement.

Les noyaux secondaires, c'est-à-dire ceux qui se développent par un mécanisme discontinu surviennent, en général, lorsque les ganglions régionaux sont forcés, mais rien n'est moins constant et un cancer peut fort bien s'accompagner de noyaux secondaires alors que les ganglions du premier relai sont indemnes.

IV. — MECANISME GENERAL DE LA METASTASE

La généralisation peut se faire par deux voies : lymphatique et sanguine.

La discrémination nette et précise entre ces deux voies est dans certains cas facile, mais *souvent elle est difficile, voire impossible.*

C'est pourquoi il existe à l'heure actuelle des contradictions entre les différents auteurs sur la fréquence des métastases.

Il nous paraît nécessaire de fournir au début de ce travail des précisions empruntées à l'enseignement de notre Maître et c'est sur cette base solide que nous conduirons notre thèse.

Insistons dès maintenant que selon notre Maître, *les seules métastases que l'on devrait appeler vraies sont les généralisations par voie sanguine* qui sont

d'ailleurs rares comme on le verra dans le cancer du sein.

1° Métastases par greffe

Le cancer se greffe soit dans son voisinage immédiat, exemple : cancer de la lèvre inférieure donnant une greffe au niveau de la lèvre supérieure exactement au point de contact ;

Soit assez loin du foyer primitif par greffes successives de proche en proche, exemple : greffes péritonéales à point de départ ovarien ;

Soit à grande distance, exemples : cancer de la langue donnant une greffe dans l'estomac ou le gros intestin, tumeur de Krükenberg ,s'il est vrai qu'elle relève de la greffe.

Faisons remarquer d'ailleurs qu'en matière de greffe, le doute sur le mécanisme de l'extension peut être souvent émis ; la propagation par lymphangite discontinue que nous allons étudier peut donner le change.

2° Métastases par propagation lymphatique

Le cancer peut s'étendre au loin par voie lymphatique, par exemple : cancer vertébral en rapport avec un cancer du sein.

Cette extension lymphatique à distance peut être directe ou rétrograde.

Elle est directe, lorsquelle se fait suivant le cours naturel de la lymphe.

Elle est rétrograde, lorsque, les ganglions lymphatiques régionaux étant obstrués, il se produit un courant de lymphe de reflux et un envahissement cancéreux dans le même sens.

Si nous envisageons le mécanisme intime de l'extension lymphatique, il se fait suivant trois modalités : la lymphangite cancéreuse continue, la lymphangite cancéreuse discontinue (perméation d'Handley) et l'embolie lymphatique.

A. — Métastases par lymphangite cancéreuse continue.

C'est un processus d'extension lymphatique sans solution de continuité (1) et direct, c'est-à-dire dans le *sens normal de la lymphe*.

Ainsi se fait le plus souvent l'envahissement des ganglions du premier relai et des ganglions extra-régionaux les plus proches au cours du cancer du sein.

Les éléments cancéreux envahissent les parois lymphatiques, soit en s'insinuant entre les cellules normales, soit en les détruisant. Ils remplissent la lumière et progressent dans les vaisseaux.

Le cordon cancéreux adhère aux parois qu'il détruit plus ou moins et détermine de la péri-lymphangite.

Le ganglion du premier relai est envahi, nous ne le considérons pas comme une métastase. Les gan-

(1) Nous avons dit qu'une métastase était une propagation discontinue *ou paraissant telle*.

glions extra régionaux sont atteints et *voici les premières métastases ganglionnaires.*

B. — Métastases par lymphangite cancéreuse discontinue : perméation.

C'est un processus d'extension lymphatique *rétrograde* et paraissant discontinu.

En 1906, Handley a décrit le processus de perméation, par lequel il explique la généralisation à distance du cancer du sein.

Selon cet auteur, l'extension lymphatique directe est efficace seulement en ce qui concerne la dissémination néoplasique dans les limites du sein, elle est inefficace lorsqu'il s'agit de la dissémination lointaine.

En effet, les cellules cancéreuses sont soit arrêtées dans les ganglions régionaux, soit filtrées dans les petits plexus anastomotiques à travers lesquels elles doivent passer, dès lors le processus de perméation entre en action. Il consiste dans l'extension lente, centrifuge et périphérique dans les vaisseaux lymphatiques de moyen volume.

La perméation est indépendante « du courant de la lymphe et progresse avec une facilité presque égale soit dans la direction de ce courant, soit contre lui. »

Elle paraît discontinue parce que la fibrose interstitielle étouffant la marche de processus cancéreux la transforme en un processus moniliforme.

C. — Métastases par embolie lymphatique.

C'est un processus d'extension lymphatique vraiment discontinu.

La propagation néoplasique se fait par la migration de cellules cancéreuses dans les lymphatiques, exemple : les ganglions carotidiens en rapport avec un cancer de la langue, sans trace de lymphangite cancéreuse dans les tissus intermédiaires.

3° Métastases par propagation veineuse

Elles furent surtout étudiées par les classiques, pour lesquels la voie veineuse dominait le mécanisme de la généralisation néoplasique.

Il s'agissait en particulier d'embolie veineuse.

Le mécanisme de cette propagation veineuse est double.

A. — Métastases veineuses primitives

Les cellules cancéreuses seraient douées d'une mobilité particulière qui leur permettrait de franchir, par effraction et dissociation, l'épithélium des vaisseaux sanguins (Delbet).

On a remarqué pour les cancers du corps thyroïde la desquamation directe de cellules cancéreuses dans les capillaires, dont l'endothélium est en voisinage direct avec les éléments tumoraux.

Un mécanisme un peu spécial a été décrit par Ziegler au sujet de la généralisation par voie veineuse primitive. C'est la voie rétrograde.

Suivant cet auteur, les cellules carcinomateuses pénètrent dans la veine mammaire interne, d'ici dans la veine cave supérieure et, pour des raisons qu'il est difficile d'expliquer, dans la veine cave inférieure et de là dans la veine hépatique.

B. — Métastases veineuses secondaires

Les cellules cancéreuses d'abord entraînées dans les vaisseaux lymphatiques du territoire convergent ensuite vers le canal thoracique ou dans la grande veine lymphatique. Ces deux vaisseaux les déversent à leur tour dans les veines sous-clavières correspondantes.

C'est par cette voie, que les cellules néoplasiques arrivent à se déverser dans la circulation générale.

V. — LES METASTASES DANS LE CANCER DU SEIN

Si nous essayons d'appliquer les notions qui précèdent au cas particulier du cancer du sein, voici ce que nous pouvons dire :

1° *Un cancer du sein est dit généralisé* quand il a dépassé les limites de la région mammaire par un processus discontinu ou les ganglions régionaux par un processus continu ou discontinu.

Les extensions larges de proche en proche si étendues soient-elles ne constituent pas des métastases.

Les adénopathies régionales, par conséquent l'at-

teinte des ganglions axillaires, sus-claviculaires ou mammaires internes, ne représentent pas une généralisation du cancer du sein parce qu'elles font partie du tableau clinique.

Les récidives sur-cicatricielles, régionales (même discontinues), les récidives au niveau des ganglions axillaires ou sus-claviculaires ne représentent pas non plus une généralisation.

Mais les pustules secondaires hors de la région mammaire, sur la peau du sein du côté opposé, dans le dos, les métastases dans le foie ou dans les os appartiennent au cancer généralisé.

2° *Les métastases dans le cancer du sein* se divisent au point de vue anatomo-clinique ou topographique en métastases de voisinage et métastases éloignées.

Les métastases de voisinage sont celles qui siègent dans la peau autour de la région mammaire, dans la plèvre, dans les ganglions médiastinaux.

Les métastases éloignées sont celles qui siègent dans les viscères et les os.

3° *Le mécanisme des métastases dans le cancer du sein* est variable.

Les métastases de voisinage se produisent presque toutes par voie lymphatique.

Les métastases éloignées se produisent soit par voie lymphatique, soit par voie sanguine.

Les métastases de voisinage peuvent donc être considérées comme de fausses métastases, les métastases éloignées seront soit de fausses, soit de

vraies métastases suivant qu'elles se feront par voie lymphatique ou sanguine.

Nous reviendrons sur ces notions lorsque nous étudierons en détail la pathogénie de métastases dans le cancer du sein.

Pour le moment, avant d'entrer dans le vif du sujet, nous essayons de préciser ce dont nous voulons parler.

CHAPITRE II

Observations

Nous présentons, très résumées, 36 observations inédites, recueillies au Centre Régional Anti-Cancéreux de Toulouse et, nous ne saurions trop remercier notre Maître de nous avoir confié ces précieux documents.

Nous avons conservé pour chaque observation le numéro d'ordre qui lui est donné au Centre au moment de l'entrée du malade dans les services.

La plupart des malades, avant le stade de généralisation, ont été traités en dehors du Centre, aussi nous est-il souvent difficile et parfois impossible de connaître le siège exact du cancer dans les quadrants, son type histologique, la technique de la cure radicale.

Nous avons effectué toutes les recherches possibles pour savoir ce qu'étaient devenues nos malades.

Nous classons les métastases d'après leur localisation dans l'économie.

I. — METASTASES OSTEO-ARTICULAIRES

1° Métastases de la colonne vertébrale

Les voici par ordre de fréquence :

A — Métastases lombaires : Obs. n°s 16 *bis*, 5082, 6100 et 6209.

B — Métastases dorsales : Obs. n°s 1352 et 1401.
C — Métastase cervicale : Obs. n° 5738.
D — Métastase sacrée : Obs. 7033.
E — Métastases totales du rachis : Obs. n°s 5794 et 6373.

A. — Métastases lombaires

*Observation n° 16 bis** (1).

Mme F..., 46 ans, présente 3 ans et demi après une cure radicale d'un cancer du sein, des troubles nerveux consécutifs à une métastase étendue de la colonne lombaire, localisée surtout au niveau de la 5e vertèbre lombaire ; améliorée par la radiothérapie ; décès un an plus tard.

Observation n° 5082.

Mme L..., 44 ans, présente un squirrhe dans le quadrant supéro-externe du sein gauche : stade III (2). Début imprécis, par des douleurs ostéocopes et troubles nerveux ; non traitée. La radiologie a montré des métastases localisées aux quatre dernières vertèbres lombaires et aux deux ailes iliaques. Radiothérapie. Malade perdue de vue.

Observation n° 6100.*

Mme A..., 38 ans, présente 5 mois après une cure radicale d'un cancer du sein des troubles nerveux et des douleurs irradiées consécutifs à des métastases localisées à la colonne lombaire et aux deux ailes iliaques. Etat général précaire, anémie du second degré. Radiothérapie palliative, décès de généralisation un an plus tard environ.

---

(1) Les observations marquées *d'un astérique* ont trait à des malades qui n'ont pas été traitées au Centre pour le cancer primitif.

(2) Suivant la classification de Steinthal.

Observation n° 6209.*

Mme M..., 53 ans, présente un an après une cure radicale d'un cancer du sein droit, des troubles nerveux et douloureux consécutifs à des métastases localisées au niveau du creux sus-claviculaire opposé et sur les trois dernières vertèbres lombaires. Adénopathies axillaires et inguinales ; décès de généralisation 1 an plus tard. Bon résultat momentané de la radiothérapie.

B. — Métastases dorsales

Observation n° 1352.*

Mme A...; 48 ans, présente 8 mois après une cure radicale d'un cancer du sein, des troubles nerveux tenaces et très douloureux consécutifs à une métastase étendue de la colonne dorsale. Les radiographies ont montré la disparition à peu près complète de la deuxième vertèbre, dont on ne retrouve que l'épine; la première et la troisième se fusionnent avec la deuxième et sont décalcifiées dans leurs deux moitiés correspondantes. Amélioration considérable par la radiothérapie; décès 2 ans après de généralisation.

Observation n° 1401.

Mme F..., 39 ans, présente un an et demi après une cure radicale de cancer du sein quelques troubles nerveux consécutifs à une métastase de la colonne dorsale. Très bon résultat de la radiothérapie. Décès 5 ans plus tard.

C. — Métastase cervicale

Observation n° 5738.*

Mme C..., 53 ans, présente 6 ans après une cure radicale d'un cancer du sein gauche, des métastases multiples intéressant les trois premières vertèbres cer-

vicales, le creux sus-claviculaire opposé, la clavicule et le tissu sous-cutané de la région pré-sternale. L'inspection de la région thoracique montre à gauche une ulcération ayant 6 cm. de long sur 2 cm. de haut. Autour de cette plaie on remarque des nodules traduisant la propagation par voie lymphatique, et dont le volume varie de celui d'un pois à celui d'une amande. Etat général précaire, douleurs irradiées dans la ceinture scapulaire, anémie. Bon résultat momentané de la radiothérapie ; venin de cobra a calmé à deux reprises les douleurs, malade en traitement.

D. — Métastase sacrée.

Observation n° 7033*.

Mme B..., 41 ans, présente 7 mois après une cure radicale d'un cancer du sein gauche, des douleurs en ceinture, un état général précaire, anémie, consécutifs à des métastases multiples localisées au niveau du sacrum, du tissu sous-cutané de la paroi abdominale et du creux axillaire opposé. Bon résultat momentané de la radiothérapie ; en traitement.

E. — Métastases totales du rachis

Observation n° 5794.

Mme P..., 48 ans, vient nous consulter pour une tumeur siégeant dans le quadrant supéro-externe du sein droit : stade II. Halsted classique. Biopsie a montré un épithélioma pseudo-glandulaire en partie atypique, constitué par des cordons étroits, tantôt serrés, tantôt espacés dans un stroma généralement assez dense et sans infiltration.

Deux ans plus tard, la malade revient au Centre pour des douleurs en ceinture. Les radiographies ont montré la présence des métastases sur toute la hauteur du rachis, mais plus particulièrement au niveau des onzième et douzième vertèbres dorsales, qui sont

effondrées et au niveau des quatrième et cinquième vertèbres lombaires qui présentent de nombreux foyers de décalcification osseuse. En traitement au Centre ; radiothérapie psycho-palliative.

Observation n° 6373.

Mme C..., 40 ans, présente une tumeur ulcérée siégeant dans le quadrant supéro-externe du sein gauche, évoluant depuis un an : stade IV. Biopsie : fragment entièrement nécrosé. Troubles nerveux tenaces, premier signe de métastases localisées aux segments lombaire et cervico-dorsal ; radiothérapie et venin de cobra ; décès 4 mois plus tard.

2° Métastases costo-chondro-sternales

Observation n° 1079*.

Mme M..., 53 ans, présente 6 mois après une cure radicale d'un cancer du sein, une métastase au niveau de la troisième articulation chondro-costale gauche. Curiethérapie, bon résultat ; malade perdue de vue.

Observation n° 2598*.

Mme H..., 43 ans, montre 1 an et demi après une cure radicale d'un cancer du sein des métastases localisée au niveau de la deuxième articulation chondro-sternale gauche et le poumon droit. Radiothérapie et curiethérapie ; décès 2 ans plus tard de généralisation.

3° Métastase coxo-fémorale

Observation n° 7110*.

Mme B..., 36 ans, présente 1 an après un Halsted, des douleurs tenaces au niveau de l'articulation coxo-fémorale droite, consécutives à une énorme métastase

qui a détruit toute l'articulation et a déterminé une luxation pathologique de la tête fémorale. Elle fut traitée pour une coxalgie; pendant son séjour à la mer elle fait une pleurésie néoplasique. L'erreur reconnue, la malade nous fut envoyée au Centre. Au cours du traitement par la radiothérapie apparaît un ictère intense, premier signe d'une métastase hépatique, qui met fin à ses jours.

II. — METASTASES OSSEUSES PROPREMENT DITES

1° Métastases des os plats

Les os qui ont été frappés sont par ordre de fréquence :
Ailes iliaques (bassin). ..... Obs. n°s 5082, 5803 et 6100.
Côtes. . . .. Obs. n° 5094 et 5511.
Clavicule . . .. Obs. n° 5738.
Os du crâne. . ..... Obs. n° 7384.

A. — Métastases des ailes iliaques

Observation n° 5803*.

Mme C..., 51 ans, présente un certain temps (début imprécis) après la cure radicale d'un cancer du sein, une métastase localisée à l'aile iliaque et le grand trochanter ; anémie du premier degré ; améliorée par la radiothérapie ; décès 2 ans plus tard de généralisation.

Observation n° 5082 (p. 26).

Observation n° 6100 (p. 26).

B. — Métastases costales

Observation n° 5094*.

Mme E..., 55 ans, présente 11 mois après une cure radicale d'un cancer du sein droit une métastase cos-

tale (2e) du même côté. Amélioration au cours du traitement radiothérapique. Décédée un an plus tard de généralisation.

Observation n° 5511.

Mme B..., 38 ans, présente une tumeur de quadrant supéro-interne du sein gauche : stade II. Halsted classique. Biopsie : épithélioma atypique avec quelques images pseudo-glandulaires ; en certains points le néoplasme est étouffé par la sclérose conjonctive, stroma dense, parfois scléreux ; au milieu du néoplasme, formations adénomateuses. Radiothérapie post-opératoire. Huit mois plus tard apparition de métastases costales (3e, 4e et 5e côtes gauches). Pas de modifications sanguines ; bon état général ; radiothérapie, en traitement.

Métastase de la clavicule

Observation n° 5738 (p. 27).

Métastase des os du crane

Observation n° 7384 (p. 33).

2° Métastases des os longs

Il s'agit des localisations au niveau
du fémur. . . . . Obs.n°s 719, 2818 et 5180.
de l'humérus. . . . . Obs. n° 4916.

A. — Métastases fémorales

Observation n° 2818.

Mme L..., 64 ans, présente une tumeur du sein gauche siégeant dans le quadrant supéro-externe, évoluant depuis 6 ans : stade II. Radiothérapie ; six mois plus tard la fracture spontanée du fémur gauche est le premier signe d'une métastase ; malade perdue de vue.

Observation n° 5180.

Mme C..., 29 ans, présente une tumeur du sein droit, siégeant dans le quadrant supéro-externe : stade II. Début imprécis ; Halsted classique. Biopsie : épithélioma atypique à stroma dense et fibreux, quelques lymphocytes à la périphérie. Radiothérapie post-opératoire. Un an et demi plus tard, fracture spontanée du fémur droit; décès des suites de la fracture.

B. — Métastase humérale

Observation n° 4916.

Mme V..., 70 ans, présente depuis un an une tumeur du sein droit, siégeant dans le quadrant supéro-externe : stade II. Début de la métastase imprécis ; elle siège au tiers supérieur de l'humérus droit ; refuse le traitement ; décès un an environ plus tard.

3° Ostéoses cancéreuses diffuses

On a décrit ces temps derniers sous le nom « d'ostéose cancéreuse diffuse » des métastases exclusivement localisées au squelette qui est atteint presque en entier ; en voici deux cas personnels.

Observation n° 719.

Mlle O..., 50 ans, présente une tumeur du quadrant inféro-externe du sein gauche, évoluant depuis 6 ans : stade II, améliorée par la radiothérapie pré-opératoire. Halsted classique. Biopsie : épithélioma pseudo-glandulaire, devenant atypique en certains points ; stroma dense, scléreux avec une énorme prolifération élastique qui semble étouffer le néoplasme. Radiothérapie post-opératoire. Sept mois plus tard apparition de métastases multiples intéressant le crâne (la voûte, les parois des orbites, les maxillaires), le rachis (première, deuxième et troisième lombaires), la ceinture scapulaire (clavicule gauche), mais surtout localisées à l'ar-

ticulation coxo-fémorale gauche et le fémur au-dessus du grand trochanter. Douleurs tenaces, état général très atteint, anémie aplastique. Radiothérapie et venin de cobra n'ont aucunement influencé les douleurs. Décès 3 mois plus tard à l'Hôtel-Dieu d'une carcinomatose osseuse généralisée avec des fractures spontanées au niveau du fémur et de la clavicule gauches.

Observation n° 7384.

Mlle C..., 39 ans, vient nous consulter pour des crises douloureuses ostéocopes occupant la région sacro-iliaque. Les radiographies ont montré des métastases multiples localisées à la hanche droite, au bassin, à la colonne lombaire et aux os du crâne. L'examen clinique a montré que ces douleurs ostéocopes sont secondaires à un squirrhe diffus du sein droit ; il existe également un autre dans le sein gauche du volume d'une noisette et occupant le quadrant inféro-interne.

Présence de nombreuses adénopathies cervicales, sus-claviculaires, axillaires et inguinales.

Bon état général ; pas de modifications sanguines, très légère calcémie : 107 ‰ mm. ; en traitement, action sédative manifeste de la radiothérapie.

III. — METASTASES GANGLIONNAIRES

Il s'agit de métastases qui ont intéressé

le creux axilliaire opposé (1).	Obs. n° 71 bis, 1579, 2531, 4814 et 7033.
le creux sus-claviculaire opposé	Obs. n° 2347, 2453, 2738 et 6209.
le médiastin.	Obs. n° 1675 et 6925.

A. — Métastases axillaires croisées

Observation n° 71 bis*.

Mme F..., 61 ans, présente 6 mois après un Halsted

(1) Opposé à la tumeur primitive du sein.

droit, une métastase axillaire gauche. Radiothérapie. Décès 1 an et demi après de généralisation.

Observation n° 1579*.

Mme M..., 59 ans, présente 18 ans après la cure radicale d'un cancer du sein gauche, des métastases multiples localisées au creux axillaire droit, aux deux poumons et au tissu sous-cutané de la région présternale inférieure. Radiothérapie. Décès 2 mois plus tard.

Observation n° 2531*.

Mme B..., 39 ans, présente 5 mois après la cure radicale d'un cancer du sein gauche une métastase axillaire droite. Radiothérapie, bon résultat ; en traitement.

Observation n° 4814.

Mme A..., 71 ans, présente une tumeur du sein droit, siégeant dans le quadrant supéro-interne : stade II. Halsted classique. Biopsie : épithélioma atypique avec mitoses peu nombreuses ; stroma dense avec une infiltration irrégulière par les lymphocytes et les macrophages. Neuf mois plus tard apparition d'une métastase axillaire gauche ; exérèse et radiothérapie ; biopsie de la métastase ; même structure que celle de la tumeur primitive ; malade perdue de vue.

Observation n° 7033 (p. 28).

B. — Métastases sus-claviculaires croisées

Observation n° 2347*.

Mlle C..., 59 ans, présente 4 ans et demi après la cure radicale d'un cancer du sein droit, deux métastases localisées au creux sus-claviculaire gauche et au foie. Roentgenthérapie et curiethérapie. Décès 2 mois et demi plus tard de généralisation.

Observation n° 2453*.

Mme B..., 62 ans, présente 12 ans après une cure radicale d'un cancer du sein gauche, une métastase du creux sus-claviculaire droit. Exérèse et radiothérapie. Biopsie : épithélioma atypique avec mitoses rares ; stroma peu développé ; infiltrats lymphocytaires à la périphérie. Décès 2 ans plus tard de généralisation.

Observation n° 5738 (p. 27).

Observation n° 6209 (p. 27).

C. — Métastases médiastinales

Observation n° 1675*.

Mme C..., 52 ans, présente 15 mois après une cure radicale d'un cancer du sein droit, des métastases localisées au médiastin et aux deux poumons. Améliorée par la radiothérapie. Décès 11 mois plus tard de généralisation.

Observation n° 6925*.

Mme B..., 74 ans, présente 20 ans après une cure radicale d'un cancer du sein gauche, une métastase médiastinale ayant déterminé une paralysie récurrentielle gauche complète. Améliorée par la radiothérapie; en traitement.

IV. — METASTASES TEGUMENTAIRES

Il s'agit de localisation au niveau

du tissu sous-cutané. . . Obs. n°s 2473 et 4065.
de la peau. . . . . Obs. n°s 1579, 5738, 6836, 6906 et 7033.

A. — Métastases sous-cutanées

Observation n° 6836.

Mme B..., 34 ans, présente un squirrhe à siège central : stade III. Radiothérapie. Six mois plus tard ap-

parition des nodules sous-cutanés au niveau de la région thoracique supérieure. Curiethérapie, en traitement.

Observation n° 6906.

Mme C..., 50 ans, présente une tumeur du sein gauche, siégeant dans le quadrant supéro-externe : stade III. Radiothérapie. Trois mois plus tard apparition de nodules sous-cutanés au niveau de la paroi abdominale. Radiothérapie ; état stationnaire.

Observation n° 1579 (p. 34).

Observation n° 5738 (p. 27).

Observation n° 7033 (p. 28).

B. — Métastases cutanées

Observation n° 2473*.

M. G..., 59 ans, présente 2 ans après une cure radicale d'un cancer du sein gauche une métastase ulcérée de la région latérale droite du cou et de la région sous-maxillaire du même côté. Biopsie : épithélioma atypique à stroma très réduit, infiltré de polynucléaires. Radiothérapie. Décès 4 mois plus tard de généralisation.

Observation n° 4065.

Mme R., 58 ans, nous consulte pour une tumeur de la cuisse gauche, face antéro-latérale, qui est le premier signe d'un cancer du sein gauche, localisé au quadrant supéro-interne. Exérèse de la métastase et du noyau primitif. Biopsie de la métastase : épithélioma atypique avec un stroma peu développé ; mitoses rares ; absence d'infiltration ; nécrose à la périphérie. Biopsie du noyau primitif : épithélioma atypique de même structure que la tumeur de la cuisse. Radiothérapie psycho-palliative. Décès 2 mois plus tard de généralisation.

V. — METASTASES HEPATIQUES

Observation n° 52 bis.

Mme C..., 64 ans, présente un envahissement des deux seins par un squirrhe à siège central : stade II. Radiothérapie. Début de la métastase hépatique imprécis. Etat général très atteint. Décès 4 mois plus tard de généralisation.

Observation n° 3792*.

Mme A..., 70 ans, présente 3 ans et 4 mois après une cure radicale d'un cancer du sein une métastase hépatique. Décès 6 mois plus tard de généralisation.

Observation n° 2347 (p. 34).

Observation n° 7110 (p. 29).

VI. — METASTASES PLEURO-PULMONAIRES

Observation n° 1579 (p. 34).
Observation n° 1675 (p. 35).
Observation n° 2598 (p. 29).
Observation n° 7110 (p. 29).

VII. — METASTASE RECTALE

Observation n° 2167*.

Mme D..., 58 ans, présente 3 ans et demi après une cure radicale d'un cancer du sein une métastase rectale. Curiethérapie et Roentgenthérapie. Décès 4 ans et demi plus tard de généralisation.

CHAPITRE III

Etude analytique des Observations

I. — ETUDE DU CANCER PRIMITIF

1° Siège du cancer

A. — Généralités.

Pour la clarté de cet exposé, nous avons repris la classification de notre maître : en *cancers des quadrants, cancers centraux, cancers diffus* et *cancers aberrants.*

A. — Cancers des quadrants.

a. — *Cancers du quadrant supéro-externe.*

Les cancers de ce quadrant ont la faculté d'envahir directement et précocement les ganglions de l'aisselle.

Dans certains cas, très rares, l'adénopathie axillaire peut être le premier signe d'un cancer microscopique.

D'une façon générale cette adénopathie axillaire est tellement fréquente qu'elle fait, pour ainsi dire,

partie intégrante du tableau clinique d'un cancer du sein.

C'est pourquoi le pronostic de ces cancers est relativement moins grave malgré la précocité de l'adénopathie axillaire, que celui des quadrants supéro-internes.

β. — Cancers du quadrant supéro-interne.

Ce sont les cancers, qui, au point de vue de la généralisation néoplasique, présentent le pronostic le plus grave.

En effet, ils peuvent d'une façon précoce contaminer les ganglions du creux sus-claviculaire.

Par ailleurs, les cancers de ce quadrant peuvent envahir les ganglions mammaires internes, qui sont très dificilement accessibles à l'exploration clinique et à la chirurgie.

Handley explique par l'atteinte de ces ganglions la propagation « sternale » du cancer et secondairement l'envahissement du sein opposé.

Enfin, on explique également par l'atteinte des lymphatiques qui croisent la ligne médiane l'envahissement des ganglions axillaires du côté opposé à la tumeur primitive.

On peut encore signaler, comme facteur favorable à la généralisation néoplasique, la précocité relative avec laquelle s'établissent les adhérences entre les cancers de ces quadrants d'une part et le plan sterno-costal d'autre part.

γ. — Cancers du quadrant inféro-interne.

Les cancers de ce quadrant sont en continuité

directe avec la « zone dangereuse » de Handley et qui déborde l'épigastre.

Les cancers qui se développent dans l'hémithorax droit peuvent plus fréquemment que les autres atteindre le foie par le processus de perméation.

δ. — *Cancers du quadrant inféro-externe.*

Les cancers de ce quadrant sont relativement rares. Ils retentissent sur les ganglions axillaires et par l'intermédiaire des lymphatiques cutanés superficiels et profonds ils envahissent les ganglions de l'aine et les os du membre inférieur.

B. — Cancers centraux.

Ce sont « ceux qui naissent soit aux dépens du mamelon, soit aux dépens de la région aréolaire, soit aux dépens des éléments directement sous-jacents ».

Ils peuvent retentir sur toutes les régions ganglionnaires auxquelles aboutissent les cancers de tous les quadrants.

C. — Cancers diffus.

Un cancer diffus se présente sous forme d'une masse dure, qui infiltre tout le sein.

Il retentit bien entendu sur tous les ganglions qui reçoivent les lymphatiques du sein et presque toujours sur les lymphatiques sous-cutanés qui peuvent disséminer le processus cancéreux dans tous les sens sur le thorax et la région abdominale.

D. — Cancers aberrants.

Au point de vue de leur siège on les trouve soit dans le prolongement axillaire, soit dans le sillon sous-mammaire.

α. — *Cancers du prolongement axillaire.*

Le sein présente du côté de la ligne axillaire antérieure une limite anatomique peu précise, c'est-à-dire qu'elle est soumise à des nombreuses variations individuelles.

En effet, il n'est pas rare d'observer des glandes mammaires avec des prolongements axillaires importants et même des glandes axillaires aberrantes.

Nous avons observé au C. A. T. deux cancers qui siégeaient sur une ligne conventionnelle, se dirigeant obliquement du mamelon vers le sommet du creux axillaire.

Le premier, de ces deux cancers, intéressait le quadrant supéro-externe du sein, l'autre était pour ainsi dire isolé dans le creux de l'aisselle.

β. — *Cancers du sillon sous-mammaire.*

Ces cancers contractent très rapidement des adhérences avec les plans superficiels (cutanés) et les plans profonds (thoraciques).

Ces adhérences représentent un facteur favorable de généralisation par les lymphatiques cutanés et par les lymphatiques intercostaux.

B. — Nos observations.

Sur 17 cas vérifiés voici les résultats de la statistique concernant les différentes localisations :

A. — Cancers des quadrants.

Quadrant supéro-externe : 8 cas.
Quadrant inféro-interne : 1 cas.
Quadrant inféro-interne : 1 cas.
Quadrant supéro-interne : 3 cas.

B. — Cancers centraux : 3 cas.

C. — Cancers diffus : 1 cas.

C. — Conclusion.

La localisation du cancer au sein qui donne des métastases est donc de plus variable.

Le cancer peut se développer à n'importe quel point de la glande mammaire.

Néanmoins, comme il en résulte de nos observations, les localisations les plus fréquentes sont, de beaucoup, celles qui intéressent le quadrant supéro-externe.

Les cancers du quadrant supéro-interne et les cancers centraux viennent immédiatement après, bien que plus rares de moitié. Nous n'avons pas eu de cancer aberrant qui se soit généralisé.

2° Degré d'évolution anatomique du cancer

A. — Généralités.

Il s'agit de l'état local des tissus environnants, des adhérences de la tumeur avec la peau et les

plans profonds, des adénopathies axillaires, sous et sus-claviculaires.

Nous trouvons ces facteurs résumés dans la classification de STEINTHAL, qui a distingué trois stades :

Stade I : cancer sans adhérence et sans adénopathie ;

Stade II : adhérence à la peau, adénopathie axillaire ;

Stade III : adhérences à la peau, aux plans profonds, adénopathies axillaires, sous et sus-claviculaires.

Enfin dans le stade IV entrent les métastases et, plus spécialement celles qui constituent le premier signe de cancer du sein.

B. — NOS OBSERVATIONS.

Sur 36 observations nous avons trouvé :

Stade I : 1 cas.
Stade II : 12 cas.
Stade III : 3 cas.
Stade IV : 3 cas.
Sans indications (1) : 17 cas.

De ce tableau on peut tirer les conclusions suivantes :

Au cours du premier examen il est excessivement fréquent de trouver des cancers au stade II, il est rare d'en trouver d'ulcérés.

---

(1) Malades non traités au Centre avant la généralisation.

Ceci est conforme à ce qu'avait indiqué notre Maître dans sa statistique personnelle.

D'autre part, le fait, que presque toutes nos malades étaient atteintes d'adénopathies, ne veut pas dire que tous les ganglions étaient néoplasiques.

3° Malignité du cancer en fonction de son aspect histologique

Le but principal de la détermination histologique de la malignité est de donner des renseignements sur le pouvoir métastasique d'une tumeur.

Les nombreux auteurs, en se basant sur l'étude très détaillée des tests histologiques, sont arrivés à cette conclusion que le sort et la survie d'une porteuse de cancer dépendent de l'état histologique des éléments cancéreux et de la rapidité prévisible de la prolifération.

Autrement dit, il existe de nombreux facteurs histologiques qui permettent d'étudier les influences réciproques de la structure de toutes les tumeurs malignes et du pronostic (Broders).

En se basant sur le degré de malignité d'un cancer, c'est-à-dire sur le degré de divergence structurale de la cellule néoplasique et de la cellule normale, on a établi une sorte de « malignogramme histologique » (Broders, Hueper).

Ainsi, l'index de malignité histologique (Roussy) n'est que l'expression numérique de la malignité potentielle d'une tumeur en fonction de sa structure histologique (Hueper).

En dehors de son importance théorique, l'index de malignité présente un grand intérêt social, car il permet dans une certaine mesure :

a) D'établir, d'abord, le degré de probabilité de régression ;

b) De renseigner sur la rapidité probable de la récidive et sur l'apparition éventuelle de la métastase.

Nous avons dit « dans une certaine mesure », car avec notre Maître, tout en considérant que le test histologique est probablement un des plus importants, nous ne croyons pas qu'il puisse avoir une valeur absolue.

En outre, la condition essentielle pour que cet index ait une réelle valeur pratique est, que le traitement initial soit irréprochable. On ne peut compter sur lui que si le thérapeute ne commet pas de faute de traitement.

Ce fait, d'une importance capitale, nous explique les déceptions et même les mauvais résultats du traitement des cancers du sein.

Dans la détermination de la malignité des cancers du sein nous avons tenu compte :

Du type histologique ;

De l'activité mitotique ;

De la nature du stroma conjonctivo-vasculaire.

A. — Type histologique.

a) Généralités.

Au point de vue du type cellulaire prédominant

ce sont les cancers cylindriques qui sont de beaucoup les plus fréquents.

Suivant l'index de malignité histologique, établi par HUEPER, nous avons trouvé l'appréciation numérique suivante :

Epithélioma glandulaire : 3.
Cancer atypique : 4.

Par ailleurs il existe une autre méthode de détermination de la malignité des cancers du sein.

BRODERS a divisé les cancers d'après le degré de différenciation en quatre groupes de malignité :

Le groupe I formé de tumeurs les moins malignes, comprend les cancers composés de 75 à 100 % de cellules bien différenciées ;

Le groupe II comprend les cancers renfermant de 50 à 75 % de cellules bien différenciées ;

Le groupe III comprend les cancers avec 25 à 50 % de cellules bien différenciées ;

Le groupe IV comprend les cancers avec 0 à 25 % de cellules différenciées.

Il résulte de ces différentes appréciations numériques que les cancers atypiques sont les plus graves au point de vue du pronostic.

WEBER, s'inspirant de la méthode de BRODERS, arrive à cette conclusion que l'opération radicale ne doit pas être tentée pour les cancers qui au cours de l'examen biopsique se sont montrés comme appartenant au groupe III et IV.

b) Nos observations.

Sur 14 épithéliomas, nous avons trouvé les types cellulaires suivants :

Epithéliomas pseudo-glandulaires. . . . . 3 cas.
Epithéliomas glandulaires à stroma dense (squirrhe). . . . . 4 cas.
Epithéliomas atypiques. . . . . 7 cas.

Si nous comparons ce tableau avec l'index de malignité établi par Hueper, nous constatons que nos cas occupent les dernières places au point de vue de cette malignité, et qu'ils sont très métastasiants.

B. — Activité mitotique.

La valeur de ce facteur histologique dans la détermination de la malignité des cancers du sein est discutée. Aussi nous ne pouvons juger, ni du caractère de cette activité, ni du destin de cette activité.

Nous avons simplement noté quelques avis contraires avec une pure objectivité, car nos observations ne nous permettent pas malheureusement d'avoir une opinion quelconque sur ce facteur.

Hueper, établissant l'index de malignité histologique, a étudié :

Le nombre des mitoses et des prophases ;

L'irrégularité des mitoses.

Dans la conception de Palugyay, les cancers peu évolués renferment beaucoup de prophases et peu

de mitoses, tandis que les cancers moyennement évolués montrent peu de prophases et beaucoup de mitoses et que les cancers très évolués montrent peu de prophases et peu de mitoses.

Il admet en outre que la formation de prophases est une forme abortive de la division directe du noyau.

Suivant Hausemann, on ne peut pas tirer un pronostic du nombre des mitoses.

Lerroux et Perrot ont également remarqué que la correspondance entre la présence de nombreuses mitoses et l'évolution fatale du cancer est loin d'être la règle et qu'il faut se garder de tirer un pronostic en se basant uniquement sur ce facteur.

L'activité mitotique présente encore un intérêt au point de vue du traitement physique ; on admet généralement l'hypersensibilité de la cellule néoplasique vis-à-vis des irradiations au moment de la mitose.

Enfin, Lacassagne et Monod ont étudié la « mitose dégénérative » consécutive à l'irradiation et qu'il faut distinguer de la mitose naturelle, néoplasique.

C. — Stroma conjonctivo-vasculaire.

a) Généralités.

L'étude de ce facteur dans l'établissement de l'index de malignité histologique joue un rôle beaucoup plus important que celui de l'activité mitotique.

Tout d'abord elle permet une compréhension plus complète de la structure de la tumeur ; de plus la

réaction du stroma, disent encore beaucoup d'anatomo-pathologistes, a une valeur pronostique de premier ordre en ce qui concerne les possibilités de généralisation.

Quelle est la signification biologique du stroma ? Deux théories sont en présence :

1° *Suivant les classiques,* le tissu conjonctif joue le rôle de régulateur de la prolifération épithéliale et exerce une action de défense locale de l'organisme contre l'envahissement du cancer.

2° *Suivant d'autres auteurs,* le stroma exerce une action purement passive, c'est-à-dire que son comportement général est déterminé avant tout par le degré de la malignité des cellules néoplasiques.

Il est indispensable au point de vue du degré de malignité de tenir compte, dans l'étude du facteur, des éléments suivants :

α. — *Caractères.*

Les auteurs distinguent en général 2 types :

Type favorable : sclérose et hyalinisation ;

Type défavorable : stroma lâche.

A propos de la sclérose et la hyalinisation du stroma on a dit qu'elles prolongent la vie, mais qu'elles ne la sauvent pas.

β. — *Vaisseaux préexistants.*

Les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les conduits glandulaires dans le territoire cancéreux, semblent favoriser l'expansion d'une tumeur maligne

parce qu'ils représentent des voies d'opposition peu considérables et qu'en outre le courant liquide peut transporter des cellules cancéreuses ou des fragments de tumeur dans des points éloignés (Greil, Rubens-Duval).

Delbet, en outre, pense qu'il faut tenir compte des tendances particulières d'un cancer pour une propagation par l'un ou par l'autre des systèmes vasculaires (cancers lymphophiles, galactophiles, neurophiles, hémophiles).

γ. — *Infiltration cellulaire.*

Les opinions sont ici très divisées :

Sokoloff rapporte que l'infiltration lymphocytaire rend le tissu rebelle à l'implantation du cancer.

Dans les tumeurs à prolifération rapide, on remarque, parfois, l'absence d'infiltration lymphocytaire.

Murphy envisage l'infiltration leucocytaire comme un indice de la forme de réaction de l'organisme. Une infiltration éosinophile est considérée par de nombreux auteurs comme un signe d'un pronostic favorable.

Kahlstorf soutient l'opinion contraire.

Une infiltration de leucocytes neutrophiles est au contraire jugée comme moins favorable.

Les foyers hémorragiques et nécrotiques sont considérés comme un signe de mauvais pronostic.

b) Nos observations.

Nous avons analysé les réactions du stroma conjonctif dans 7 cas ; voici ce que nous avons trouvé :

Stroma dense et fibreux, avec ou sans prolifération lymphocytaire. . . . . 4 cas.
Stroma dense avec une prolifération scléreuse et élastique intense. . . . . 2 cas.
Stroma peu développé, avec une infiltration irrégulière, pauvre et nécrose périphérique. . . . . 1 cas.

Dans son index de malignité Hueper attribue au stroma les valeurs numériques suivantes :

Stroma fibreux.	2 points.
Stroma lâche.	4 —
Infiltration lymphocytaire.	2 —
Infiltration intense.	1 —
Infiltration faible.	4 —

Il résulte de cet index que le stroma lâche, à infiltration lymphocytaire faible présente une malignité intense.

Il est possible même qu'un stroma pareil favorise dans certains cas la dissémination néoplasique.

D. — Conclusion.

L'abondance des travaux et des publications de différents auteurs traduit la préoccupation de tous pour établir un pronostic du cancer en fonction de son aspect histologique.

De l'étude de différents facteurs : type histolo-

gique, activité mitotique, caractères du stroma conjonctivo-vasculaire, il nous est difficile de tirer une conclusion définitive parce que nos observations personnelles ne sont pas assez nombreuses.

Nous avons pu seulement vérifier la grande malignité des épithéliomas atypiques par rapport à celle des épithéliomas pseudo-glandulaires.

4° Nature du traitement de la tumeur primitive

A. — Généralités sur les facteurs thérapeutiques prédisposants aux métastases.

Nous envisageons en particulier le cas des métastases dites « post-thérapeutiques », qui apparaissent soit après un traitement chirurgical, soit après la radiothérapie.

La thérapeutique des cancers du sein favorise-t-elle les métastases ?

On voit des métastases dans l'évolution du cancer du sein non traité. En voit-on davantage dans l'évolution d'un cancer traité ?

On a dit que oui, on en a précisé le mécanisme, on a même trouvé ou tout au moins décrit, des lois générales expliquant la fréquence des métastases post-thérapeutiques.

Etudions ce mécanisme et ces lois générales, nous verrons ensuite ce qu'il faut pratiquement penser du rôle que joue la thérapeutique dans l'apparition des métastases.

A. — Mode d'action de la thérapeutique.

A l'heure actuelle, on est de plus en plus d'accord, pour ne pas imputer à la thérapeutique en général une activation dans l'éclosion métastatique.

Avec les progrès de la chirurgie et de la radiothérapie on a obtenu des survies beaucoup plus longues qu'autrefois, d'où la raison probable de la plus grande fréquence des métastases.

Il n'est pas douteux, non plus, que les résultats de la thérapeutique tiennent à des nombreux facteurs, dont les plus importants sont représentés par le bistouri et les radiations.

α. — Milieu sanguin.

Suivant Blumenthal, il existe déjà au moment de l'intervention un agent spécial dans la circulation générale et qui explique, dans certains cas, l'apparition rapide des métastases.

Pour Frankel, il s'agit de néoplasmatase, qui charriée par le courant sanguin se fixe au niveau de certains tissus.

Si nous confrontons ces faits avec l'action « stérilisante » du sang (Lewin et Sittenfied), on comprend difficilement ces controverses.

Et cependant la carcinomatose aiguë est foudroyante chez les jeunes femmes.

β. — Lésions au moment du traitement.

Ce facteur joue un rôle capital dans la généralisation.

Nous voulons parler ici surtout des adhérences

que la tumeur a contractées avec le tissu environnant, avec les vaisseaux lymphatiques en particulier.

Cependant ce facteur n'est pas obligatoirement fatal. Certaines malades opérées par notre Maître et qui avaient présenté des adhérences thoraciques ayant nécessité de larges thoracectomies, vivent sans récidive plusieurs années (une 10 ans) après leurs opérations.

γ. — *Bistouri.*

Suivant Carter, 40 % des métastases sont dues à l'intervention chirurgicale.

Le bistouri favoriserait les métastases en ouvrant les vaisseaux sanguins et les lymphatiques, en libérant les cellules cancéreuses, en supprimant, en diminuant ou perturbant les défenses de l'organisme. La défense locale serait d'abord troublée par la suppression des ganglions ; elle le serait encore par inhibition du stroma due au shock tissulaire traumatique, aux troubles vasculaires, et nerveux. La défense générale serait diminuée par le shock opératoire, l'anesthésie et peut-être la suppression post-opératoire des produits anti-cancéreux circulant dans les tumeurs.

Quant aux avantages du bistouri électrique on évoque généralement : l'hémostase quasi immédiate, l'action bactéricide, la destruction des cellules cancéreuses par le courant électrique et le colmatage des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Notre Maître pense que l'emploi de ce bistouri

doit être réservé aux récidives et aux métastases « extirpables ».

En principe toutes les fois que le bistouri passe loin de lésions il est inutile d'user du bistouri électrique.

δ. — *Radiations.*

On peut dire que le malaise qui a pesé autrefois sur la radiothérapie n'existe plus aujourd'hui.

Le facteur technique étant réglé, on n'enregiste que l'action bienfaisante de cette thérapeutique,

Nous verrons bientôt les raisons essentielles de cette conception optimiste.

En attendant nous allons exposer, à titre purement documentaire, quelques opinions et théories à propos de l'influence des irradiations sur l'éclosion métastique.

Voici les notions les plus importantes à retenir :

Hypodose ou dose excitante.

Il n'est pas douteux que lors de l'installation de la radiothérapie, quand on employait de très faibles doses, on a observé des fausses métastases dites en « couronne », c'est-à-dire à la périphérie de la zone d'application de rayons.

Ces fausses métastases sont devenues très rares depuis l'emploi de doses correctes et l'observation des indications maintenant fixées.

Hyperdose ou dose léthale.

L'application des rayons à doses trop intenses

altère le stroma conjonctivo-vasculaire environnant la tumeur. Ainsi on enlève au tissu conjonctif la possibilité de régénération si importante dans le processus de guérison.

Les mauvais résultats de la radiothérapie ont été surtout enregistrés en Allemagne, où on se proposait la destruction du carcinome mammaire en une seule séance.

Les radiothérapeutes allemands, comme W. Friedrich et B. Krömig, ont employé une dose massive de rayons X, qu'ils ont dénommée « carcinomdosis », pour la distinguer de la dose érythème.

Les statistiques décourageantes de Perthes, de Tichy, qui ont fait le plus de bruit, ont montré une augmentation proportionnelle de la fréquence des métastases avec l'emploi plus intense de la radiothérapie post-opératoire.

De l'observation de MM. Rechou, Jeanneney et Wangerney, il résulte que la radiothérapie massive peut faire disparaître une tumeur du sein, mais elle semble favoriser l'essaimage des métastases par destruction de la défense conjonctive.

Cependant les statistiques de Wertheimer, de Roussy, basées sur les nécropsies, ont exclu d'une façon catégorique l'action nocive de la radiothérapie. De plus, suivant ces auteurs, les cas non irradiés donnent un pourcentage de métastases plus élevé que les cas irradiés.

Beclère, discutant ces statistiques, admet également l'innocuité de la radiothérapie.

B. — Lois générales expliquant la production des métastases post-thérapeutiques.

α. — *Immunité athrepsique d'Ehrlich:*

La tumeur primitive immunise l'organisme contre la poussée des métastases, et cela d'autant mieux qu'elle est plus volumineuse, sa suppression entraîne la disparition de l'immunité et l'apparition des noyaux secondaires.

β. — *Equilibre tissulaire de Regaud.*

Il y a « une relation entre le volume de la tumeur et celui de l'organisme, de telle sorte que la tumeur primitive étant détruite, les cellules cancéreuses qui ont échappé à la destruction doivent rapidement reconstituer une tumeur secondaire de même volume que la primitive ».

Selon Delbet, cette théorie ne concorde pas avec les résultats de la curiethérapie.

γ. — *Intoxication post-thérapeutique de Chambacher et de Rieder.*

Il existe des substances chimiques excitantes pour les cellules cancéreuses et produites par l'application des radiations sur les cellules néoplasiques.

Certains auteurs américains pensent que les cellules cancéreuses ne seraient jamais détruites par les rayons, elles seraient seulement momentanément arrêtées dans leur multiplication, mais par suite leur activité serait décuplée.

δ. — Rôle du stroma.

Un stroma « indifférent » et surtout très altéré, nécrosé et radio-résistant, n'oppose aucune réaction contre la prolifération du cancer, au contraire, il favorise son essaimage.

C. — Que faut-il penser pratiquement du rôle de la thérapeutique dans la production des métastases ?

Il faudrait prouver tout d'abord qu'il y a plus de métastases dans les cancers traités que dans ceux qui ne le sont pas ; la comparaison est difficile.

Nous ignorons ce que valent les vieilles statistiques étudiant l'évolution des cancers abandonnés à leur marche naturelle (pas de radiographies) et actuellement tous les cancers du sein sont traités. Faisons, en outre, remarquer qu'à la faveur des thérapeutiques modernes, les cancéreuses du sein vivent plus longtemps qu'autrefois et qu'elles ont par conséquent, plus de temps pour faire des métastases.

Quant au rôle du bistouri et des radiations dans le développement des métastases, voici ce que nous pensons :

Le bistouri. — Si le bistouri passe en dehors des lésions, il ne peut jouer aucun rôle dans la production des métastases.

Si le bistouri passe dans les lésions, les métastases sont possibles et voilà dans ce cas une justification,

au moins théorique, du bistouri électrique dans le traitement du cancer.

Les radiations. — Théoriquement la dose insuffisante peut faciliter la production des métastases. En détruisant les cellules cancéreuses elle détruit le stroma et laisse des voies lymphatiques et veineuses sans défense à quelques cellules néoplasiques « rescapées ».

Voilà pourquoi la dose correcte doit toujours être cherchée avec le plus grand soin en radiothérapie.

En respectant cette conviction, avec notre Maître, nous pensons que le rôle des radiations est nul pour produire des métastases.

B. — Nos observations.

Sur 36 observations nous avons noté :

Halsted classique.	13 cas.
Opérations sans indications précises (1)	7 —
Amputation simple.	5 —
Pas de traitement.	5 —
Radiothérapie.	5 —
Chirurgie et Radiothérapie.	1 —

Dans nos observations nous trouvons une vérification des principes énoncés dans les généralités. Ce sont, en effet, les cancers où le traitement chirurgical n'a pas été réalisé suivant les lois générales de

(1) Malades qui n'ont pas été traités au Centre pour le cancer primitif.

la chirurgie cancéreuse (si nous en jugeons par l'étendue de la cicatrice) qui ont donné le plus grand nombre de métastases.

Par ailleurs, nous avons toujours constaté que les métastases se voyaient surtout dans les cas avancés. Elles peuvent avoir été faites par le bistouri passant par le milieu infecté ; elles peuvent s'être produites avant l'intervention. Mais, notre Maître avait opéré des cas très avancés, sans assister à la production des métastases malgré une survie parfois assez longue.

Quant au traitement physique nous ne pouvons pas le juger dans nos cas puisqu'il n'a pas toujours été appliqué et que lorsqu'il a été appliqué il s'adressait à des cancers inextirpables ou à des cas pour lesquels on considérait le traitement chirurgical comme incomplet.

Dans nos observations nous n'avons pas remarqué que les doses correctes soient à l'origine des métastases et d'autres auteurs ont fait justice des griefs faits aux radiations faites suivant les techniques modernes.

Pour Roussy et ses élèves les cancers irradiés donnent une proportion des métastases moins nombreuses que les autres. Dans une statistique de Roussy et Simone Laborde portant sur un grand nombre de cas opérés puis irradiés prophylactiquement, les survies au bout de 5 ans étaient de 30 %, tandis qu'elles n'étaient que de 13 % dans une longue statistique personnelle de cancers du sein opérés et non irradiés.

C. — Conclusion.

De l'étude générale des différents facteurs prédisposants aux métastases il est très difficile de déduire des notions précises; de même de l'étude de nos observations.

Le traitement chirurgical théoriquement suffisant dans les cas de tumeurs limitées devrait mettre à l'abri des métastases à condition qu'il obéisse aux lois générales de la chirurgie du cancer, c'est-à-dire ablation large en tissu sain.

Il n'est pas douteux que la réalisation d'un tel traitement est dans un grand nombre de cas de cancers du sein pratiquement impossible.

Il n'est pas douteux non plus que plus le cancer sera hémophile, que plus les lésions seront avancées, plus nombreuses seront les chances de la généralisation.

Au sujet du choix entre le bistouri et la diathermo-chirurgie nous pensons que cette dernière ne trouve ses indications qu'en présence des cancers avancés donc ayant déjà de ce fait seul plus de chance de généralisation.

Le rôle du traitement radiothérapique nous paraît aussi difficile à préciser.

En matière de thérapeutique du cancer du sein comme en matière de thérapeutique cancéreuse en général les lois de la radiothérapie sont toujours aussi rigoureuses et, la non observation de ces lois peut être considérée comme un facteur de métastase. Quant aux théories d'Ehrlich, Regaud, Chambacher

et Rieder, nous ne pouvons jusqu'ici les considérer comme autre chose que de séduisantes hypothèses.

II. — ETUDE DE LA RECIDIVE

1° Aspect anatomo-clinique

Dans certains cas on peut dépister la récidive sous forme de petits nodules sous-cutanés en pratiquant la manœuvre suivante : on promène doucement la pulpe du médius et de l'index de la main droite ou gauche sur la cicatrice opératoire. Dans le cas positif on voit apparaître de petites taches urticariennes qui persistent 5 à 10 minutes et disparaissent ensuite, dans le cas contraire aucune modification n'apparaît (Mandl).

Mais les formes les plus fréquentes sous lesquelles se manifestent les récidives constituent les pustules, les ulcérations plus ou moins étalées et les adénopathies. La biopsie de ces récidives montre la même nature néoplasique que celle de la tumeur primitive.

2° Siège

Les récidives, pour paraître comme telles, doivent se développer dans la région opératoire, dans les relais ganglionnaires, locaux et régionaux.

D'une façon générale nous distinguons deux sortes de récidives :

a) Récidive locale.

Elle se développe aux dépens de quelques cellules

cancéreuses du noyau primitif, laissées dans la plaie au cours d'une exérèse ou non détruites par l'irradiation.

Récidive ganglionnaire.

Il s'agit en réalité d'une récidive locale latente avec un retentissement ganglionnaire à distance.

3° Moment d'apparition de la métastase par rapport à la récidive locale ou ganglionnaire

D'une façon générale on considère les récidives comme point de départ de la généralisation néoplasique. Il est donc logique d'admettre que dans la majorité des cas les récidives sont les premières en date et précèdent de beaucoup l'apparition des métastases. Mais, ceci n'est pas une règle. Nous avons trouvé dans nos observations des métastases spontanées constituant le premier signe d'un cancer du sein non traité et des métastases post-thérapeutiques précédant la récidive locale ou ganglionnaire régionale.

En réalité, il est impossible d'apprécier l'apparition de la métastase par rapport à la récidive.

4° Fréquence de la récidive avant la généralisation

Les récidives se font soit immédiatement, soit précocement, soit tardivement après l'acte thérapeutique.

Elles sont fréquentes dans les mois qui suivent l'opération et vont en augmentant jusqu'à la troisième année ; elles diminuent ensuite pour disparaître à peu près complètement après la cinquième année.

5° Traitement institué

Avec notre Maître, nous avons l'habitude de considérer une récidive « comme s'il s'agissait d'une tumeur primitive et de nous conduire de même ».

Suivant les cas nous préférons le traitement physique au traitement chirurgical. Ainsi, nous avons remarqué que ce traitement physique est surtout efficace lorsque les récidives se présentent sous forme d'ulcérations étalées en surface.

La technique est la même que pour le cancer primitif.

En ce qui concerne les grosses récidives post-opératoires importantes en épaisseur et en étendue, elles peuvent être utilement traitées par la télécurie-thérapie, la radiothérapie profonde et, dans un nombre de cas très restreint, par la chirurgie large.

III. — ETUDE DE LA METASTASE

1° Circonstances d'apparition

Les circonstances d'apparition des métastases sont très variables. Il nous a paru utile de signaler les différentes opinions et les différentes hypothèses concernant les facteurs qui précèdent ou accompagnent l'éclosion des métastases au cours du cancer du sein en général ; nous verrons aussi dans quelles conditions interviennent ces facteurs chez nos malades.

Nous soulignons, dès le début de cette étude, le fait que ces facteurs quels qu'ils soient sont contingents et nullement nécessaires et que nous sommes loin de leur attribuer une valeur de causes définitives.

S'il est des cas où les métastases surviennent sans qu'on puisse préciser exactement le moment de leur apparition, il en est d'autres dans lesquels les métastases surviennent au cours de l'évolution d'un cancer connu mais non traité ; ces deux groupes représentent des métastases dites « spontanées ».

Enfin, certaines se montrent au cours et surtout quelque temps après le traitement, c'est le cas des métastases dites « post-thérapeutiques ».

Ainsi, la question devient très complexe et même, par endroits, très obscure étant donnée l'incertitude dans laquelle nous nous trouvons toujours lorsqu'il s'agit d'envisager la pathogénie du cancer en général.

A côté des facteurs précédents, il existe des facteurs d'ordre anatomique (Chapitre IV) qui gardent, pour nous, une valeur plus grande.

Néanmoins, les nombreux facteurs que nous allons étudier (pas toujours en rapport direct avec les métastases que nous avons observées) peuvent par leur ensemble contribuer à la formation d'une idée directrice dans la compréhension des circonstances d'apparition des métastases.

Nous nous proposons d'étudier les facteurs d'ordre chronologique, général et local.

A. — Facteurs chronologiques.

Ils concernent l'âge du malade et le moment d'apparition de la métastase.

a) Age du malade.

L'âge de nos malades était réparti de la manière suivante :

Au-dessous de 25 ans.....	1 cas.
De 25 ans à 30 ans..	1 cas.
25 ans à 30 ans..	1 cas.
30 ans à 35 ans..	1 cas.
35 ans à 40 ans..	6 cas.
40 ans à 45 ans..	4 cas.
45 ans à 50 ans..	3 cas.
50 ans à 55 ans..	7 cas.
55 ans à 60 ans..	7 cas.
60 ans à 65 ans..	3 cas.
65 ans à 70 ans..	0 cas.
70 ans à 75 ans..	4 cas.

Il résulte de ce tableau que nous n'avons observé qu'une malade atteinte de généralisation au-dessous de 25 ans.

Les métastases s'observent surtout entre 50 et 60 ans et avec une fréquence un peu moindre entre 35 et 40 ans.

b) Moment d'apparition de la métastase.

Le moment exact ne peut pas être fixé, il est très variable. Souvent un syndrome douloureux nous

amène à découvrir le cancer du sein, exemple les observations : n° 4065, n° 7384...

Souvent on soigne un mal de Pott, une coxalgie (obs. n° 7110), un rhumatisme, une névralgie.. sans qu'on pense à la cause véritable du mal.

Nous avons schématisé le moment d'apparition des métastases dites post-thérapeutiques dans le tableau ci-dessous :

de 3 à 6 mois.....	4 cas.
de 6 à 9 mois.....	6 cas.
de 9 à 12 mois.....	1 cas.
de 12 à 18 mois.....	3 cas.
de 18 à 2 ans.....	3 cas.
de 2 à 3 ans.....	3 cas.
de 3 à 5 ans.....	4 cas.
de 5 à 10 ans.....	1 cas.
de 10 à 20 ans.....	3 cas.

Il est difficile de tirer une conclusion fixe en présence de ces chiffres, néanmoins, il résulte de cette statistique, que le maximum de fréquence des métastases du cancer du sein apparaît dans le courant de la première année qui suit le traitement.

Il est d'ailleurs probable que beaucoup de métastases sont très précoces avant tout acte thérapeutique.

B. — Facteurs généraux.

Il s'agit de diminution des moyens de défense générale ou de modification des milieux.

a) *Généralités.*

α. — *Etat humoral.*

— *Intoxication viscérale.*

Elle est réalisée par les toxines cancéreuses non neutralisées au niveau du foie et des reins, déjà atteints par les produits de la désintégration cellulaire.

C'est un facteur qui paraît important dans l'apparition des métastases.

Ce facteur joue aussi longtemps que le foyer cancéreux primitif persiste.

— *Conditions hormonales.*

Les cancers du sein sont par excellence des cancers glandulaires. Greenoug, Borts et Kauffmann, Delbet et Mendaro ont apprécié pour ces cancers le degré d'activité sécrétrice d'après la quantité des cellules pourvues de vacuoles.

Il est possible que l'éclosion des métastases soit due à une sécrétion viciée du cancer qui détruit l'équilibre hormonal.

Certains croient à l'influence des sécrétions endocriniennes sur le trophisme osseux et sur le métabolisme calcaire (Coste).

Nous n'envisageons ici que l'hyperovarie et l'hyperparathyroïde, dont l'hyperfonctionnement peut retentir sur la croissance du carcinome.

Hyperovarie.

Les études expérimentales récentes ont contribué

à faire mieux connaître le rôle joué par l'ovaire dans la production du carcinome mammaire.

« L'adéno-carcinome de la souris est le résultat d'une excitation proliféatrice prolongée, exercée par la folliculine sur la glande mammaire » (LACASSAGNE).

Ce fait, qui est vrai pour l'espèce animale, peut-il être appliqué également à l'homme ?

Hyperparathyroïdie.

Certaines carcinomatoses secondaires des os s'accompagnent d'une hyperparathyroïdie. Nous y reviendrons ailleurs.

— *Troubles du métabolisme minéral.*

L'hypercalcémie accompagne parfois la généralisation osseuse.

Suivant WOLF, BEEBE, ROBIN, les squirrhes sont plus riches en calcium et plus pauvres en potassium.

Le métabolisme minéral dépend essentiellement de la rapidité proliféatrice du carcinome mammaire.

DELBET, DUBARD, REEDING, SLOSSE, DUSTING ont mis en évidence l'action favorable du magnésium, qui s'oppose à la généralisation néoplasique.

Il serait intéressant de savoir comment se comporte le métabolisme du fer.

La présence assez fréquente d'anémies dans nos observations peut nous permettre de soupçonner que le taux du fer subit des oscillations plus ou moins fortes au cours de la généralisation cancéreuse.

— *Idiosyncrasie.*

C'est, comme son nom l'indique, un facteur variable avec chaque malade.

C'est lui qui explique les différences imprévisibles dans les résultats thérapeutiques.

b) *Nos observations.*

Pour notre part nous avons observé dans nos cas un état général très atteint et qui semblait s'expliquer par la longue évolution du cancer mammaire, exemple les observations n°s 52 bis, 719, 5738 et 6100.

L'asthénie, l'anémie, l'inappétence, la température, les crises douloureuses, étaient les signes généraux les plus courants.

Dans l'observation n° 7384, la carcinomatose osseuse généralisée a coïncidé avec une légère augmentation de la calcémie (107 ‰ mm.) ; c'est trop peu pour que nous puissions parler d'une hypercalcémie franche.

Par ailleurs nous avons remarqué un très grand nombre de malades anémiées.

Il semble que l'anémie est un signe assez fréquent dans la riche symptomatologie des cancers du sein.

C. — Conclusion.

Le rôle de ces facteurs généraux est difficilement appréciable et leur étude est encore trop récente pour nous permettre d'apporter une conclusion définitive.

C. — Facteurs locaux.

a) Généralités.

α. — *Traumatisme.*

Les palpations vigoureuses et répétées de la tumeur et de ses dépendances peuvent favoriser le passage des cellules cancéreuses dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins (Mandl).

Il semble que les traumatismes portant sur la région opérée peuvent avoir des suites beaucoup plus fâcheuses que dans le cas précédent.

β. — *Conditions des tissus qui reçoivent les métastases.*

Nous résumons les conditions favorisantes dans les paragraphes suivants.

Conditions anatomiques.

Lorsque les cellules cancéreuses ont franchi la région où elles évoluent elles peuvent essaimer dans tous les tissus où elles arrivent et cependant il n'existe pas des métastases dans tous les viscères avec une égale répartition.

La fréquence et le nombre des métastases paraissent en rapport inverse avec la disposition des vaisseaux sanguins et leur richesse dans l'organe en question.

Ainsi, la circulation particulièrement abondante au niveau de la rate, de la thyroïde expliquerait la rareté extrême des métastases dans ces organes.

Conditions physico-chimiques.

Suivant Baueur et Lastinetzky, les métastases se produisent d'autant plus facilement que la tension organique superficielle est plus basse.

Elles sont rares au niveau de la rate, par exemple, car la tension organique y est particulièrement élevée.

Pour d'autres, les lipoïdes joueraient un rôle important dans le tropisme physico-chimique des tissus vis-à-vis les éléments cancéreux.

On croit qu'ils exercent une action inhibitrice en face de ces éléments.

L'importance de ce facteur, plutôt expérimentale que pratique, ne fait pas partie de notre étude.

Conditions biologiques.

Les métastases paraissent en rapport avec les propriétés cytologiques des tissus.

On croit expliquer l'apparition plus fréquente des métastases à l'âge avancé par une transformation morphologique des tissus à la suite de la cessation de la croissance.

b) Nos observations.

Pour ce qui concerne nos observations nous n'avons jamais enregistré l'influence du facteur traumatisme dans la dissémination néoplasique.

La condition anatomique qui suppose que la fréquence et le nombre des métastases dépendent de la disposition et de la richesse des vaisseaux sanguins dans un organe, rate par exemple, nous paraît insuf-

fisante, puisque le foie, organe très vascularisé, est pourtant le siège fréquent de métastases.

Nous avons observé 4 localisations hépatiques sur 36 cas. La même objection peut être appliquée en ce qui concerne les métastases pulmonaires.

La condition biologique qui croit pouvoir expliquer la plus grande fréquence des métastases à l'âge avancé par une transformation morphologique des tissus à la suite de la cessation de la croissance nous paraît plus concevable avec nos observations.

Cette condition biologique peut expliquer, en effet, dans une certaine mesure le maximum de fréquence des métastases entre 50 et 60 ans et avec une fréquence moins grande entre 70 et 75 ans.

Il semble donc que certains tissus possèdent une faculté réceptive et un état biologique particuliers.

c. — Conclusion.

L'étude des facteurs locaux ne nous permet pas d'expliquer l'inégalité de réceptivité des différents tissus aux métastases.

Si leur rôle est possible nous ne savons pas dans quelle mesure les conditions anatomiques, physico-chimiques et biologiques des tissus expliquent le développement de la métastase.

D. — Génie cancéreux.

Il s'agit d'une sorte d'hypermalignité du cancer dont la cellule cancéreuse à elle seule semble être le support.

Avec notre Maître nous croyons pouvoir expliquer

ainsi certains cas des métastases qui échappent à toute étude critique.

2° Fréquence des métastases

A. — Fréquence absolue par rapport a la totalité des cancers.

Il est classique d'admettre que le cancer du sein donne très fréquemment des métastases.

Si on laisse de côté les naevo-carcinomes et les chorio-épithéliomes, qui sont les cancers les plus métastasiants, les épithéliomas du sein se rangent immédiatement après ceux de la prostate et ceux du corps thyroïde pour la fréquence de leurs métastases.

Suivant Feilchenfeld le cancer du sein donne des métastases dans 88 % des cas. Gros sur 423 autopsies de femmes mortes de cancer du sein trouve 20,5 % de métastases.

D'après notre statistique du Centre, qui porte sur 484 cas, nous trouvons que le cancer du sein fait des métastases 7,4 % des cas seulement. Pourquoi cette différence ? Elle tient à plusieurs causes.

Nous avons éliminé (voir chapitre premier), par définition des métastases, tous les retentissements ganglionnaires régionaux. Nous avons accepté seulement, par contre, comme métastases les noyaux secondaires hors de la zone du viscère atteint ou les adénopathies extra régionales, et encore faut-il, pour les deux cas, qu'il y ait « solution de continuité » entre le noyau primitif et le noyau secondaire. En

outre, nous ne faisons pas systématiquement radiographier le squelette des femmes atteintes de cancer du sein. Quant aux autopsies nous en faisons peu ; car nos malades ne meurent pas au Centre où l'on pourrait exercer une surveillance scientifique.

B. — Fréquence relative par rapport a chaque organe.

Les métastases du cancer du sein semblent pouvoir frapper tous les tissus.

Cependant il est certains systèmes qui sont plus volontiers intéressés.

C'est ainsi que les métastases osseuses sont celles que l'on observe le plus fréquemment et parmi celles-ci le premier rang est occupé par les localisations vertébrales.

Viennent ensuite les métastases des os plats, celles des os longs les suivent. Voici d'ailleurs comment le siège de nos métastases était réparti :

Os.	26 localisations :
Vertèbres.	10 cas.
Bassin.	3 cas.
Fémur.	3 cas.
Carcinomatose généralisée.	2 cas.
Articulation chondro-costo-sternale.	2 cas.
Côte.	2 cas.
Humérus.	1 cas.
Clavicule.	1 cas.
Sacrum.	1 cas.
Crâne.	1 cas.

Ganglions.	11 localisations :
Adénopathie croisée.	9 cas.
Adénopathie médiastinale.	2 cas.
Peau et tissu sous-cutané.	7 localisations.
Foie.	4 localisations.
Appareil pleuro-pulmonaire.	4 localisations.
Rectum.	1 localisation.

Ainsi sur 36 observations nous trouvons 53 métastases.

Comme on peut se rendre compte de cette statistique le système osseux est le plus souvent frappé.

Le rachis semble être le siège de prédilection. Presque toutes les statistiques que nous signalons ci-dessous témoignent d'une atteinte élective du squelette et confirment le caractère ostéophile des épithéliomas du sein.

Parmi les statistiques, celle de HANDLEY, présente pour nous une réelle valeur, car elle tient compte de la pathogénie intime des métastases, elle concerne les cancers du sein exclusivement.

Sternum.	30 cas. . . .	9 (1)
Côtes.	28 cas. . . .	8
Fémur.	14 cas. . . .	4,2
Rachis.	12 cas. . . .	3,6
Crâne.	9 cas. . . .	2,7
Humérus.	9 cas. . . .	2,7

(1) Pourcentage par rapport au nombre total des cancers du sein.

Clavicule	5 cas	1,5
Homoplate	1 cas	0,3
Tibia	1 cas	0,3
Rotule	1 cas	0,3
Os de la main	1 cas	0,3
Os iliaque, Radius, Os du pied et autres os	0 cas	0

WILLIAMS, sur 533 cancers du sein a trouvé :

Crâne	36 métastases.
Rachis	12 métastases.
Os iliaque	9 métastases.
Fémur, Humérus	8 métastases.
Côte	4 métastases.
Tibia	1 métastase.

Dans la statistique de GROSS, portant sur 423 autopsies de cancer du sein, on trouve 20,5 % de métastases osseuses.

Selon OPPENHEIM, le sein fournit 82 % des métastases rachidiennes.

Dans les statistiques de RISLEY, ROY, GILLES, SNOW et GINSBURG, on trouve jusqu'à 73 % des cancers mammaires envahissant les os.

CARNET et HOWELL, sur 204 cancers du sein, ont trouvé 49,5 % des métastases osseuses.

MATHEY-CORNAT a observé, sur 105 cancers du sein, 30 métastases osseuses, c'est-à-dire 28 % (1).

(1) Congrès de Radiologie, Zurich, 1934.

Kauffmann, sur 63 autopsies de sujets morts de carcinome mammaire, a noté 33 localisations osseuses, soit 53 %.

Pour Labbé, le taux de métastases osseuses est de 20 %.

Enfin, selon Lenzinger, le taux de métastases osseuses est de 4 % seulement (sur 858 cancers du sein).

Les localisations viscérales sont beaucoup plus rares que les localisations osseuses.

Nous avons trouvé sur 53 métastases, 9 localisations viscérales.

Parmi les localisations les plus fréquentes nous trouvons le foie et l'appareil pleuro-pulmonaire.

Paget, sur 735 cancers du sein, a trouvé :

Métastases hépatiques.	241 cas.
Métastases pleuro-pulmonaires. . . .	70 cas.
Métastases spléniques.	17 cas.

Török et Wittelshöfer ont trouvé, tous en gardant le même pourcentage :

Métastases hépatiques.	127 cas.
Métastases pleuro-pulmonaires. . . .	79 cas.

Ewing, cité par Gros, sur 423 autopsies, a observé :

Métastases pleuro-pulmonaires. . . .	50 %
Métastases hépatiques.	48,5 %

3° Description des métastases

Il s'agit de description surtout clinique et macroscopique. Nous commençons notre description par les métastases osseuses, car le cancer du sein est avant tout ostéophile.

A. — Métastases osseuses.

a) Notions anatomo-cliniques.

Début. — Suivant la localisation de la métastase, le début peut être insidieux comme il peut être très douloureux et se manifester par des troubles nerveux.

Evolution. — D'une façon générale elle est fatale et le plus souvent douloureuse.

Les malades se cachectisent lentement. Il n'est pas rare d'observer des fractures pathologiques qui hâtent la fin des malades.

Complications. — Dans nos cas nous avons observé comme complications des métastases osseuses : des fractures spontanées (obs. n°s 718, 2818 et 5180) ; une luxation pathologique (obs. n° 7110).

Difficultés du diagnostic. — Elles existent surtout en absence de douleurs et de troubles fonctionnels (troubles nerveux en particulier).

D'autre part, la douleur elle-même lorsqu'elle existe est très polymorphe et se manifeste rarement de la même façon. Néanmoins, il n'est pas douteux,

que la douleur constitue le meilleur signe d'une métastase osseuse.

Le diagnostic est facile lorsque « tôt ou tard, après une phase plus ou moins longue de douleurs annonciatrices, se développe une tuméfaction osseuse manifeste, à marche lente » (Coste).

Dans tous les cas douteux le diagnostic doit être tranché par la radiologie.

b) Notions humorales : Calcémie et métastases osseuses.

On a remarqué que les malades atteints de troubles osseux en général présentaient parfois des modifications de la calcémie (ostéodystrophie bénigne, maladie de Recklinghausen, maladie de Paget, etc...).

Un certain nombre de femmes qui présentent des ostéoses cancéreuses plus ou moins étendues à la suite d'un cancer du sein ont également de l'hypercalcémie.

On a observé que l'hypercalcémie est surtout marquée lorsque les métastases portent sur les os plats.

Récemment Gold a émis une opinion, selon laquelle, l'hypercalcémie accompagne toutes les destructions osseuses quelle que soit leur origine.

Que penser des rapports entre l'hypercalcémie et les métastases osseuses. L'hypercalcémie est-elle le résultat de l'envahissement osseux ou est-elle la cause favorisante par l'intermédiaire d'une modification osseuse préexistante ?

1. *L'hypercalcémie secondaire à l'ostéose cancéreuse.*

C'est la première idée qui vient à l'esprit. Il y a libération de calcium et hypercalcémie du fait de l'envahissement des os par le cancer.

L'hypercalcémie serait chronologiquement secondaire à la métastase.

2. *L'hypercalcémie primitive à l'envahissement osseux et cause favorisante.*

Le principal argument en faveur de cette hypothèse est que l'on a trouvé des altérations des parathyroïdes au cours des ostéoses cancéreuses (Dawson et Struthers, 1923) ; Klemperer, 1923) ; Bernard, Boyer, Porge et Gauthier-Villars, 1935). Or, on sait le rôle que jouent ces organes dans la régulation de la chaux et dans les dystrophies osseuses bénignes (ostéite fibro-kystique, etc...).

En réalité il n'est pas prouvé, en matière d'ostéose cancéreuse, qu'une lésion osseuse ait préalablement modifié le squelette. Dans aucun des cas que nous avons observés d'ostéose étendue, le squelette n'était modifié là où il n'y avait pas de cancer. Bernard, Boyer, Porge et Gauthier-Villars font la même remarque.

Sans que nous puissions déterminer la valeur endocrinienne de l'hyperparathyroïde, le fait qu'elle coïncide, d'une façon irrégulière il est vrai, avec une généralisation osseuse diffuse du cancer du sein, suggère certaines relations endocriniennes communes à ces deux glandes.

— On peut admettre que la réaction des parathyroïdes dans les cas d'ostéose cancéreuse diffuse où elle a été observée est le résultat d'une action sur les glandes par le calcium en excès dans le sang.

— On peut admettre, aussi, que les parathyroïdes s'hypertrophient pour lutter contre la déminéralisation osseuse résultant de l'envahissement cancéreux (KLEMPERER, DAWSON et STRUTHERS ; BERNARD, BOYER, PORGE et GAUTHIER-VILLARS ; WELTI, HUGUENIN et PLACA, 1935).

— On peut admettre, enfin, qu'il y a une simple coïncidence entre les lésions parathyroïdiennes et l'ostéose cancéreuse diffuse. La question est pendante ; cependant l'hypothèse qui considère l'hypercalcémie comme secondaire à l'envahissement du squelette par le cancer nous paraît la plus simple. Avec notre Maître, nous pensons que les cas exceptionnels dans lesquels on a constaté de l'hypertrophie des parathyroïdes et de l'ostéose cancéreuse diffuse sont des associations purement accidentelles sur lesquelles on s'est trop pressé d'établir une théorie.

c) NOTIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

D'une façon générale, on distingue trois variétés d'altérations osseuses :

Forme ostéoclastique

Cette forme est la plus fréquente. L'envahissement cancéreux se traduit par de nombreux foyers de dé-

minéralisation osseuse localisés le plus souvent à la colonne vertébrale, au bassin et aux extrémités proximales des fémurs. A un degré de plus, le ramollissement et la raréfaction étendus aboutissent à l'effondrement ou à la fracture spontanée du squelette (obs. n°s 1352, 2818, 4916, 5180 et 5794). Dans la forme ostéolytique, lorsque la perte de substance osseuse est unique et sans aucune réaction osseuse, on peut la confondre avec le myélome.

Forme condensante

Elle est moins fréquente que la précédente. Ici, le segment de l'os envahi apparaît « densifié, élargi, éburné, dur à la coupe, intensément calcifié, le cancer fabrique de l'os » (COSTE). C'est ainsi que certaines images radiographiques des métastases vertébrales ont l'aspect de vertèbre « noire » et de colonne vertébrale en « poteau ».

Forme mixte

Cette forme est caractérisée par des taches multiples, par l'aspect pagétiforme. Au processus condensant s'associe la décalcification. Du mélange des lésions constructives avec la résorption osseuse il résulte un aspect radiographique pathognomonique du cancer secondaire du squelette, c'est l'aspect pommelé. A côté on trouve des géodes qui sont tantôt arrondies, tantôt ovalaires et simulent l'aspect d'ostéoporose diffuse.

Souvent, le contour extérieur de l'os est respecté. Que faut-il entendre par l'aspect « pommelé » et la présence de géodes dans le système osseux ?

Pour Coste, l'aspect pommelé traduit « le double processus constructif et raréfiant ».

MM. Mocquot, Herenschmidt et Wors ont publié deux observations dont l'intérêt consiste dans le fait qu'une biopsie d'un fragment de côte a confirmé que l'aspect pommelé du squelette est bien dû à la présence de métastases osseuses très nombreuses et diffuses.

Suivant MM. Bacaloglu, Raileanu et Vasilesco l'aspect pommelé est dû à la juxtaposition des géodes de déminéralisation osseuse.

L'examen histologique portant sur les fragments de la crête iliaque et la tête fémorale a montré la même structure d'un épithélioma acineux que celle du cancer du sein.

MM. Bernard, Boyer, Porge et Gauthier-Villars apportent une confirmation macroscopique et microscopique que les géodes révélées par la radiographie sont de volumineux nodules néoplasiques qui remplacent le tissu osseux, ils ont les mêmes caractères généraux que la tumeur.

MM. Fabre, Pons et Garipuy ont étudié du point de vue macroscopique et histologique des métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein. L'autopsie avait confirmé les données des examens radiologiques pratiqués. Le squelette seul est atteint. « Il n'est pas de pièce osseuse qui ne soit le siège de métastases importantes, macroscopiquement visibles ».

L'examen histologique « d'un fragment métastatique au niveau de la voûte cranienne montre une structure générale de cavités aréolaires contenant les éléments néoplasiques ».

« Les différentes pièces du squelette examinées montrent partout les mêmes images ».

d) Etude des diverses localisations.

Nous allons envisager, par ordre de fréquence, les métastases des os courts, plats et longs.

a. — *Os courts*

Il s'agit uniquement de métastases du rachis.

Les métastases vertébrales sont le plus souvent associées à d'autres métastases osseuses et viscérales.

Dans nos observations, cinq fois sur dix les métastases furent cependant électivement localisées à la colonne vertébrale.

La description que nous allons faire est, d'ailleurs, la même, qu'il s'agisse de métastases exclusivement localisées à la colonne vertébrale, ou des métastases associées.

Nous décrirons trois formes de métastases vertébrales au cours de l'évolution du cancer du sein : formes mono-vertébrales, formes pauci-vertébrales et formes étendues. Dans nos observations, ces trois types se sont présentés dans les proportions suivantes :

Métastases mono-vertébrales. . .	2 cas
Métastases pauci-vertébrales. . .	4 cas
Métastases étendues.	4 cas

1° et 2°. *Formes mono-vertébrales et formes pauci-vertébrales.* — Ce sont les plus connues ; nous n'insisterons pas. On décrit partout les vertèbres enco-

chées latéralement par un noyau cancéreux et même plus ou moins écrasées dans ce sens (pseudo-scolioses cancéreuses) ; les vertèbres écrasées en avant (pseudo-mal de Pott) ; les vertèbres totalement écrasées (vertèbre en sandwich) ; la vertèbre densifiée (vertèbre noire ou vertèbre ivoire sur l'image radiographique) ; la colonne vertébrale épaisse, dure, ossifiée sur une plus ou moins grande hauteur (colonne vertébrale en poteau sur l'image radiographique).

Insistons sur deux notions anatomo-pathologiques importantes : le disque intervétébral est presque toujours respecté ; il y a deux sortes de lésions : ostéoplastiques et ostéoclastiques suivant que les vertèbres réagissent ou non contre l'envahissement cancéreux.

3° *Formes étendues.* — Ce sont les plus intéressantes et les moins connues. Nous étudierons leur étendue et leur nature.

Etendue. — L'envahissement atteint 4, 5, 6 vertèbres ; il peut s'étendre sur toute la colonne vertébrale ; il peut atteindre toute la colonne vertébrale et le sacrum. On peut voir dans certains cas une atteinte de toute la colonne vertébrale, du bassin et des fémurs.

Des lésions du crâne coexistent souvent avec cette atteinte étendue.

Nature des lésions. — Il faut prouver la nature néoplasique de lésions aussi étendues constatées soit cliniquement, soit radiologiquement, soit à l'auptosie des malades.

On est arrivé à prouver la nature néoplasique de

ces lésions. Rappelons l'article de Mocquot, Herenschmidt et Worms, celui de Bacaloglu, celui plus récent de Bernard, Boyer, Porge et Gauthier-Villars, enfin celui de Fabre, Pons et Garipuy.

On sait, en outre, qu'il y existe un double processus dans ces lésions cancéreuses : la destruction du processus ostéolytique et la défense du processus ostéoclastique.

La destruction est constituée par des géodes faites par le cancer dans l'os. Le processus de défense consiste en travées calcifiées et même ossifiées bordant les géodes (la défense peut l'emporter sur la destruction ou vice-versa).

β. — *Os plats*

Os du bassin. — Il s'agit de métastases des ailes iliaques qui ont évolué insidieusement (dans la grande majorité des cas).

Ce n'est que la coïncidence de métastases vertébrales se traduisant par des douleurs intolérables qui a attiré l'attention sur leur présence.

La radiologie a montré des lésions disséminées sous forme de taches claires et qui correspondent aux raréfactions osseuses.

Articulations chondro-costo-sternales. — Les métastases ont siégé à la jonction des deux os. L'évolution clinique de ces métastases a été marquée par les phénomènes douloureux et par la tuméfaction articulaire.

Clavicule et côte. — Les métastases de ces os, comme dans le cas précédent, se sont manifestées par

des phénomènes douloureux et par l'augmentation de volume du squelette.

A propos de métastases des côtes, on a signalé que dans un certain nombre de cas elles peuvent déterminer un syndrome hématologique d'un type particulier.

Il s'agit en espèce d'une anémie pernicieuse caractérisée par un grand nombre des hématies nuclées et des myélocytes.

Suivant KENNEDY, HARTINGTON, ROTKY, DOMMARUS, NAEGELI, PINEY, MACH et KLAGES, l'anémie pernicieuse plastique serait constante dans le cancer secondaire des os. Le nombre de normoblastes serait particulièrement élevé (80 %) lorsque la généralisation porte sur les os plats (MACH et KLAGES).

Pour ce qui concerne les causes pouvant expliquer cette anémie, ce sont, suivant MARCORELLES, les substances hémolytiques d'origine néoplasique, dont l'action est « démontrée soit par les recherches sur les toxines cancéreuses en général, soit par l'étude des hémolysines contenues dans le sérum sanguin. Une part, semble-t-il, doit être faite à l'anhématopoièse, dans certains cas et en particulier dans les cas de tumeurs métastatiques de la moelle des os ».

Au Centre, sur les conseils de notre Maître, Mme MILETZKY a recherché systématiquement ces modifications hématologiques, paraissant si particulières aux métastases osseuses. Mais, sauf les anémies plus ou moins marquées, aucun signe hématologique d'irritation de la moelle osseuse ne fut observé.

Signalons encore que l'hyperleucocytose persistante post-radiothérapique présente pour certains, WERT-

MAN en particulier, la valeur d'un pronostic, notamment elle permet de prévoir une issue fatale entre trois et cinq mois.

Os du crâne. — L'évolution silencieuse de ces métastases a été découverte à l'occasion d'une carcinomatose généralisée du squelette s'accompagnant d'une très légère hypercalcémie (obs. n° 7384).

La radiographie a décelé quelques taches de raréfaction osseuse, irrégulières et disséminées sur toute la voûte cranienne.

γ. — *Os longs*

Fémur. — Dans deux cas, les fractures spontanées ont été le premier signe clinique de métastases fémorales. Par conséquent, il s'agissait de complications à évolution lente et très insidieuse, à tel point que dans l'observation n° 5180 la fracture spontanée a eu lieu à la sortie du cinéma.

Par contre, dans l'observation n° 719, ce furent les douleurs très intenses qui ont révélé la métastase fémorale.

Humérus. — Il s'agit de l'observation n° 4916. La métastase humérale a été diagnostiquée à l'occasion d'une névralgie brachiale très douloureuse, s'expliquant surtout par la compression d'un tronc nerveux par une adénopathie axillaire volumineuse.

La radiographie a confirmé le diagnostic clinique en montrant de la raréfaction osseuse sous forme d'une géode siégeant à l'union du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de l'os. Cette métastase a été du volume d'un œuf de pigeon et très régulière, à

bords flous, très amincis, montrant par endroits de fines brèches.

Dans l'ensemble, on avait l'impression qu'un traumatisme minime ou une contraction musculaire un peu plus vigoureuse amèneront fatalement une fracture spontanée.

δ. — *Ostéo-carcinoses diffuses*

Il s'agit des métastases exclusivement localisées au squelette, mais le frappant en presque totalité.

Dans les observations n^{os} 719 et 7384, les métastases ont été disséminées sur tout le système osseux. Dans les deux cas, il s'agissait des complications secondaires dues à un squirrhe du sein. De violentes douleurs ostéocopes ont attiré l'attention sur ces métastases. Dans l'observation n° 7384, les localisations secondaires, très douloureuses, furent le premier signe d'un squirrhe diffus du sein droit. Les radiographies ont précisé le siège exact des métastases au niveau du système osseux exclusivement. Voici les données des examens radiologiques pratiqués.

Crâne. — Le crâne est entièrement envahi et creusé de véritables géodes de raréfaction, visibles sur tout le pourtour de la voûte, au niveau des orbites et des maxillaires.

Rachis. — Toute la colonne est atteinte, mais plus particulièrement le segment lombaire.

Clavicule, thorax et bassin. — Montrent les mêmes géodes de raréfaction que la voûte cranienne.

Fémurs. — Les fémurs montrent plusieurs métas-

tases importantes à l'union du tiers supérieur avec le tiers moyen.

B. — Métastases ganglionnaires

Dans cette étude, nous envisagerons uniquement l'adénopathie croisée, c'est-à-dire siégeant du côté opposé à la tumeur primitive du sein, et l'adénopathie profonde, médiastinale en particulier. L'adénopathie régionale, par sa très grande fréquence, fait partie du tableau clinique.

a) Adénopathie croisée.

Le processus cancéreux se propage aux ganglions du côté opposé à celui où siège la tumeur initiale.

Les lésions peuvent intéresser tantôt les ganglions sous et sus-claviculaires, tantôt ceux du creux axillaire.

Dans la plupart des cas, il s'agissait bien de ganglions néoplasiques. L'examen histologique a montré la même structure que celle du noyau primitif. Ces ganglions ont été de consistance dure au toucher et à la section et d'un aspect blanchâtre.

b) Adénopathie profonde.

L'extension du processus néoplasique aux lymphatiques profonds atteint les ganglions médiastinaux et pulmonaires.

Mais en espèce, il s'agit surtout d'adénopathie médiastinale.

La radiologie met en évidence une masse tantôt

bien limitée, tantôt diffuse ou discontinue, qui comble l'espace rétro-cardiaque (en position oblique).

Cliniquement, elle se manifeste soit par les signes de compression médiastinale (paralysie récurrentielle, obs. n° 6925), soit par des signes thoraciques de condensation pulmonaire (obs. n° 1675).

C. — Métastases tégumentaires

a) Métastases cutanées.

Ces métastases s'ulcèrent rapidement (obs. n° 2473) et sont le point de départ d'infections surajoutées et d'hémorragies secondaires ; elles sont parfois douloureuses.

Dans l'observation n° 4065, la métastase cutanée a attiré l'attention sur le cancer du sein, passé jusqu'ici inaperçu.

b) Métastases sous-cutanées.

Elles se présentent sous forme de nodules dont les plus intéressants sont ceux qui siègent dans la paroi abdominale, à cause de confusions possibles auxquelles ces nodules peuvent prêter.

D. — Métastases hépatiques

La présence de ces métastases n'a pas fait de doute. L'examen clinique, la palpation en particulier, ont démontré cette généralisation viscérale.

Dans un seul cas (obs. n° 7110), la complication hépatique s'est annoncée par de la température per-

sistante, l'anorexie et du subictère. Quelques jours plus tard, l'ictère franc et intense s'est installé. A l'épigastre, nous avons trouvé une tumeur dure, nodulaire ; le foie a été hypertrophié dans son ensemble.

E. — Métastases pleuro-pulmonaires

Les signes fonctionnels persistants et la radiologie ont confirmé le diagnostic de ces complications.

La toux, la dyspnée, les crachats sanguinolents et les hémoptysies sont les signes les plus couramment observés.

La radiologie a montré des lésions tantôt localisées à un seul poumon au lobe supérieur en particulier, tantôt disséminées et diffuses dans les deux poumons.

La participation pleurale a été surtout marquée dans l'observation n° 7110, où la malade, un an environ après un Halsted, a fait une pleurésie cancéreuse.

F. — Métastase récurrentielle

La paralysie du nerf récurrent gauche s'est manifestée cliniquement par les signes classiques de la compression médiastinale.

G. — Métastase rectale

Cette métastase a déterminé les mêmes troubles fonctionnels que le cancer primitif du rectum.

En effet, le toucher rectal a démontré la présence d'un cancer en virole.

La rareté du cancer du rectum chez la femme est également un argument en faveur de cette localisation secondaire du cancer du sein.

CHAPITRE IV

Quelques considérations sur la Pathogénie des Métastases dans le Cancer du Sein

Il est très important de connaître le mécanisme exact de la formation des métastases, car c'est de lui que dépend notre conduite. Mais pour exposer clairement nos connaissances actuelles, il est nécessaire de donner des précisions sur l'anatomie des lymphatiques et des vaisseaux sanguins de la glande mammaire. D'autant plus que ce facteur anatomo-topographique joue le rôle prépondérant dans l'éclosion métastatique.

I. — CONSIDERATIONS ANATOMIQUES

1° Les lymphatiques de la région mammaire

Les lymphatiques de cette région se divisent en deux groupes :

lymphatiques cutanés ;
lymphatiques glandulaires.

A. — Lymphatiques cutanés

Le réseau lymphatique cutané de la région mammaire présente à considérer :

a) *Un réseau aréolaire* au niveau du mamelon et de l'aréole, lequel est en communication avec

b) *Un plexus sous-aréolaire*, qui reçoit une grande partie des lymphatiques de la glande mammaire. D'ici, les vaisseaux lymphatiques se dirigent vers les ganglions axillaires.

B. — Lymphatiques glandulaires

Les lymphatiques de la glande mammaire forment un réseau inter ou périlobulaire ; de ce réseau des canalicules les uns suivent les canaux galactophores, recueillent au passage les lymphatiques de ces canaux et se jettent dans le plexus sous-aréolaire. Les autres constituent une voie accessoire que nous retrouverons tout à l'heure.

Troncs collecteurs

On en distingue trois :

a) axillaire ;
b) mammaire interne ;
c) sus-claviculaire.

En réalité, il s'agit d'un seul, celui du tronc collecteur axillaire, les deux autres sont inconstants et rares.

a) Collecteurs affluents des ganglions axillaires

La plupart des vaisseaux d'origine glandulaire sont

tributaires des ganglions axillaires et suivent trois voies, l'une principale et deux accessoires.

α. — *Voie axillaire principale*

De la périphérie du plexus sous-aréolaire naissent deux troncs, l'un en dehors, l'autre en dedans :

Tronc externe. — Se porte transversalement en dehors vers l'aisselle et reçoit comme affluent principal un collecteur qui provient de la partie supérieure de la glande mammaire.

Tronc interne. — Passe au-dessous de l'aréole en décrivant une courbe concave en haut. Il gagne ensuite comme le précédent, la base de la région axillaire en recevant également un affluent principal qui vient de la partie inférieure de la glande.

Les deux troncs collecteurs contournent le bord antérieur de la base de l'aisselle, traversent les aponévroses de cette base et se terminent dans la chaîne ganglionnaire mammaire externe.

β. — *Voie axillaire accessoire*

On en distingue deux sortes :

Voie transmusculaire ou transpectorale. — Elle est constituée par les lymphatiques de la base de la glande. Les uns traversent le grand pectoral et se rendent aux ganglions sus-claviculaires.

Les autres perforent également le grand pectoral mais au-dessous du bord inférieur du petit pectoral et se rendent aux divers ganglions de l'aisselle.

On peut trouver sur leur trajet de petits ganglions

intercalaires, plus rarement ils existent dans l'épaisseur du grand pectoral.

Voie rétromusculaire ou rétropectorale. — Elle est constituée par quelques vaisseaux qui contourent le bord inférieur du grand pectoral et montent directement vers les ganglions sous-claviculaires, en passant soit en arrière du petit pectoral, le long de la veine axillaire, soit entre les deux pectoraux. Dans ce dernier cas, la voie lymphatique peut être interrompue par un ou plusieurs petits ganglions interpectoraux.

b) Collecteurs affluents des ganglions mammaires internes.

Les collecteurs de la voie mammaire interne longent de dehors en dedans et d'avant en arrière les rameaux antérieurs ou perforants des vaisseaux mammaires internes.

Ils traversent le grand pectoral, puis les muscles intercostaux et se jettent dans les ganglions de la chaîne mammaire interne.

c) Collecteurs affluents des ganglions sus-claviculaires.

Ils sont très rares ; Mornard les a vu trois fois sur cent. Ils consistent en un tronc lymphatique qui se détache de la partie supéro-interne de la glande, monte en arrière des muscles pectoraux ou bien entre le petit et le grand pectoral, s'engage sous la clavicule, passe entre le sous-clavier et la veine sous-clavière et aboutit ainsi à des ganglions sus-claviculaires, sans interposition d'aucun relai.

C. — Rapports du territoire lymphatique mammaire proprement dit avec les territoires voisins et éloignés

Ainsi, comme nous venons de voir, la région mammaire constitue un terrain naturel et favorable pour la généralisation néoplasique du fait de l'abondance des vaisseaux lymphatiques. Cette fausse généralisation (voie lymphatique) devient d'autant plus compréhensible qu'il existe en outre des anastomoses et des communications nombreuses entre les lymphatiques superficiels et profonds, comme elles ont été démontrées au niveau des membres supérieurs et inférieurs (Vergé-Brian).

Nous étudierons schématiquement ces rapports au niveau de la peau et des voies profondes.

a) Au niveau de la peau.

Le réseau lymphatique se continue en haut avec celui du cou et des membres supérieurs par l'intermédiaire des lymphatiques efférents qui vont des ganglions axillaires aux ganglions supra-claviculaires. L'envahissement de ces derniers ganglions se fait par perméation.

En bas, le réseau lymphatique est en relation avec le réseau cutané de l'abdomen et de la racine des membres inférieurs.

Handley explique l'envahissement des ganglions inguinaux par la propagation néoplasique le long des petits vaisseaux du « plexus lymphatique facial profond du mur abdominal antérieur » (of the anterior abdominal wall).

Dès que la perméation atteint l'ombilic, l'envahissement des ganglions inguinaux est possible le long des lymphatiques tributaires du tronc qui descendent vers ces ganglions.

Suivant Sappey, les lymphatiques superficiels et profonds du membre thoracique, ceux des lombes, du dos et de la partie postérieure du cou ainsi que ceux des parties antéro-latérales du tronc sont tributaires des ganglions axillaires.

En outre, les lymphatiques des lombes, du dos et de la partie postérieure du cou s'entrecroisent sur la ligne médiane.

Il existe une communication, également sur la ligne médiane, entre les réseaux cutanés des deux régions mammaires.

C'est là une des voies de propagation principales d'une région mammaire à l'autre, d'un cancer du sein ayant envahi la peau.

Enfin suivant Oelsner, des troncs lymphatiques eux-mêmes peuvent croiser la ligne médiane et aller des téguments d'une région mammaire au creux axillaire du côté opposé.

b) Entre peau et plans profonds

Les communications entre les lymphatiques superficiels et profonds peuvent être directes et indirectes, c'est-à-dire par l'intermédiaire des ganglions intercalaires.

α. — *Communications directes*

Handley a démontré qu'il existe des relations entre les lymphatiques cutanés et les lymphatiques pro-

fonds. Notamment, du plexus sous-aréolaire partent des vaisseaux lymphatiques qui traversent les septa fibreux de la graisse sous-cutanée et aboutissent dans le grand plexus lymphatique pariétal qui se trouve juste au-dessus du fascia profond (1).

Par ailleurs, nous avons déjà signalé que VERGÉ-BRIAN a démontré l'existence de ces communications entre les membres supérieurs et inférieurs.

Voici, suivant HANDLEY, ce qui concerne les communications directes entre les vaisseaux lymphatiques :

« J'ai bien souvent remarqué de tels vaisseaux allant des muscles au fascia profond et la tendance particulière de quelques-uns venant du squelette au cancer apparaît pour démontrer que le plexus facial s'anastomose de la même façon aux lymphatiques périostaux, partout, où ils se rapprochent de la surface » (HANDLEY).

Les communications en question sont surtout évidentes lorsqu'il s'agit des ganglions médiastinaux.

Enfin, les autres lymphatiques perforent au cours de leur trajet les différents éléments anatomiques les muscles et leurs aponévroses en particulier, de là par voie des séreuses ils se mettent en rapport avec les lymphatiques des viscères, poumon et foie en particulier.

En effet, les lymphatiques ascendants inhérents au ligament suspenseur du foie traversent le diaphragme derrière l'appendice xiphoïde et se dirigent vers les

---

(1) Handley : The routes of lymphatic dissemination in the parietes, p. 50.

lymphatiques mammaires internes pour se terminer avec ces derniers dans le canal thoracique près de son embouchure (Sappey, Handley).

Les lymphatiques qui perforent l'espace intercostal près du sternum ou un peu plus en dehors près de la glande, jouent un rôle non moins important dans la généralisation cancéreuse.

β. — Communications indirectes.

On peut trouver sur le trajet des lymphatiques des petits ganglions intercalaires qui peuvent siéger au niveau des différents tissus, comme sous-cutané, aponévrotique, musculaire et beaucoup d'autres. Leur rôle dans la dissémination lymphatique n'est plus discutable.

Inconstants et d'une topographie anatomique tout à fait changeable suivant les cas, ils échappent par leur situation profonde au bistouri et, ainsi, ils sont la cause la plus fréquente des récidives et des métastases.

Cette disposition particulière des ganglions est surtout vraie pour les cancers siégeant dans le quadrant supéro-interne du sein.

La présence de ces ganglions, intercostaux en espèce, a été signalée par Handley, Schurch, Poirier et Cunéo, Clairmont.

Suivant Salvin, la forme la plus fréquente et la plus précoce de dissémination par voie lymphatique se fait par les lymphatiques qui communiquent avec les ganglions recouvrant le faisceau du grand dentelé qui s'insère sur la 3e côte et en particulier avec le ganglion situé sur la 3e digitation du grand dentelé.

Sur le trajet de la voie lymphatique axillaire principale il existe des ganglions sous-cutanés connus sous le nom des ganglions paramammaires.

D'autres ganglions intercalaires ont été démontrés dans l'épaisseur du grand pectoral.

2° Vaisseaux sanguins de la région mammaire

Nous étudierons d'une façon succincte les veines et les artères de cette région.

A. — Veines

Il existe un réseau veineux superficiel qui se déverse dans les veines superficielles des régions voisines. Les veines profondes se rendent aux veines mammaires externes en dehors, à la veine interne mammaire en dedans et aux veines intercostales en arrière.

B .— Artères

La partie interne de la glande est irriguée par les branches perforantes de la mammaire interne, qui traversent les six premiers espaces intercostaux.

La partie externe et inférieure reçoit ses artères de la mammaire externe, de l'acromio-thoracique et de la thoracique supérieure, branches de l'axillaire. Enfin, la glande mammaire reçoit encore quelques rameaux des intercostales.

II. — MECANISME ET CLASSIFICATION DES METASTASES DANS LE CANCER DU SEIN

1° Mécanisme général

D'une façon générale, une métastase peut se propager par deux voies : lymphatique et sanguine.

A. — Rappel de la voie lymphatique

La dissémination lymphatique donne naissance à ce que nous appelons les *fausses métastases* ; elle peut emprunter un des trois modes suivants :

a) la lymphangite cancéreuse ;
b) l'embolie néoplasique lymphatique ;
c) la perméation d'Handley (1).

B. — Rappel de la voie sanguine

La dissémination par voie sanguine donne ce que nous appelons les *vraies métastases* ; elles peuvent se généraliser suivant un des trois modes suivants :

a) l'embolie néoplasique sanguine ;
b) l'effraction de l'épithélium des vaisseaux sanguins ;
c) la desquamation directe dans le courant sanguin.

(1) Ces fausses métastases (lymphatiques) peuvent simuler de vraies généralisations sanguines tellement sont éloignés les noyaux secondaires.

Ceci dit, envisageons le mécanisme de nos métastases.

Qu'il nous soit permis, avant de donner une conclusion personnelle, de signaler l'opinion classique celle de SAPPEY :

« L'élément lymphatique est plus irritable encore que l'élément veineux ; il est celui dans lequel les phlégmasies se développent le plus souvent et dans lequel elles se propagent avec plus de rapidité. Or, le sein entre tous nos organes se place au premier rang par le développement et la grande prédominance de son système lymphatique ».

Etant donnée cette richesse exceptionnelle du terrain lymphatique et la pauvreté relative des vaisseaux sanguins, il n'est plus douteux que les fausses métastases sont beaucoup plus fréquentes que les vraies.

La précocité et l'intensité de l'adénopathie régionale est un fait de plus qui témoigne de l'affinité spéciale des cancers du sein pour le système lymphatique.

PAGET, en se basant sur sa statistique personnelle, a souligné la rareté des métastases sanguines.

JEANNEE HEINRICH a publié trois cas de carcinomes des bronches qui avaient pénétré dans les gros vaisseaux et qui cependant ont donné très peu de métastases.

Il serait donc bien probable que la pénétration de la tumeur dans la circulation ne suffit pas encore pour donner des métastases.

Ainsi, nous pouvons dire qu'en matière de métastases d'origine mammaire les difficultés concernant

leur mécanisme n'existent pas ou tout au plus sont au plan secondaire.

Quelle que soit la conception que l'on ait du mécanisme exact de la généralisation néoplasique, il est indéniable que la participation de la voie lymphatique est constante, celle de la voie sanguine est discutable.

Néanmoins les vraies métastases existent et nous les acceptons dans les cas suivants :

— lorsque l'examen histologique du cancer primitif a montré un épithélioma hémophile ;

— lorsqu'on peut démontrer la présence de cellules épithéliales cancéreuses dans plusieurs capillaires sanguins dans les veinules ou artérioles ;

— lorsque les métastases sont multiples et intéressent la plupart des os et des viscères.

2° Mécanisme particulier suivant les localisations

A. — Métastases osseuses

a) Généralités.

Suivant notre Maître, la plupart des métastases osseuses sont d'origine lymphatique. Cette fréquence de fausses métastases est justifiée par les facteurs que nous avons déjà, en partie signalés, à savoir :

— l'importance des lymphatiques du sein ;

— la prédominance fréquente des lésions du côté de la tumeur primitive ;

— l'aspect pommelé vacuolaire des clichés radio-

graphiques qui est pathognomonique pour ainsi dire de la propagation lymphatique ;

Les études de SCHMIDT et STERNE ont montré les difficultés qu'éprouvent les cellules cancéreuses à vivre dans le sang. De même, LEWIN et SITTENPIED ont mis en lumière l'action prophylactique du sang.

Les métastases sont en outre favorisées par certains facteurs, dont le rôle est encore discutable et insuffisamment démontré ; ces facteurs sont : l'ostéotropisme, l'hypercalcémie et le « génie cancéreux ».

b) DIVERSES LOCALISATIONS.

La généralisation néoplasique semble pouvoir frapper tout le système osseux. Les os, qui sont le siège de métastases, sont par ordre de fréquence :

les os courts, plats et longs.

α. — *Os courts*

Il s'agit des voies de propagation des *métastases vertébrales*. C'est un problème difficile à préciser, mais sur lequel des travaux anciens et récents peuvent jeter quelques lumières.

Nous envisagerons trois voies : voie lymphatique, sanguine et mixte.

1° *Voie lymphatique*. — Elle est, à notre avis, la plus fréquente et voici les raisons essentielles. Faisons remarquer, tout d'abord, la richesse exceptionnelle du sein en lymphatiques et sa pauvreté vasculaire.

Signalons, ensuite, la précocité de l'atteinte gan-

glionnaire dans le cancer du sein, preuve de son affinité lymphatique. Rappelons, enfin, le siège des métastases toujours excentriques par rapport à la lésion initiale et qui semble échapper à une dissémination par voie sanguine en raison de la rareté des localisations périphériques (avant-bras, mains, jambes, pieds).

Cette voie lymphatique est continue ou discontinue. Dans le premier cas, il s'agit de lymphangite et de périlymphangite régulières ; dans le deuxième cas, il s'agit de lymphangite rétrograde, d'embolies lymphatiques sautant le premier relai des ganglions ou partis d'eux pour emboliser dans le système lymphatique éloigné.

Conception d'Handley. — D'après cet auteur, l'envahissement se produirait de la façon suivante : le cancer du sein s'étendrait d'abord aux plans surcostaux, puis aux espaces intercostaux ; de là, par les lymphatiques intercostaux, le processus atteindrait les ganglions intercostaux dont les derniers sont comme on le sait latéro-vertébraux, le processus cancéreux traverserait le diaphragme et atteindrait les ganglions prévertébraux lombaires.

Extension radiculo-méningée (Mousseaux). — Le mécanisme serait le même que celui précédemment décrit jusqu'à la vertèbre ; mais du ganglion latéro-vertébral, l'envahissement se ferait par le hile de la vertèbre et atteindrait, par la voie radiculo-méningée, les corps vertébraux au niveau de leur face postérieure.

Qu'il s'agisse de la voie lymphatique pure ou de la

voie radiculo-méningée, on peut admettre que les corps vertébraux peuvent être successivement atteints par voie lympho-ganglionnaire depuis la base du crâne jusqu'au niveau du sacrum. Notre Maître a eu l'occasion de voir à Léningrad dans le département d'artériographie et de lymphographie du Professeur Néménof, des radiographies de la colonne vertébrale de chiens préparées pour montrer les lymphatiques et les ganglions prévertébraux. De la base du crâne au coccyx, les chaînes lympho-ganglionnaires étaient apparentes et l'on voyait même les ganglions et les lymphatiques du bassin partiellement injectés. On peut donc comprendre comment par voie lympho-ganglionnaire le squelette vertébral iliaque et fémoral peut être envahi.

2° *Voie sanguine.* — C'est la voie défendue par Recklinghausen, Tripier et plus récemment Delbet. Les cellules néoplasiques, emportées par voie sanguine, viennent emboliser un point quelconque de l'organisme surtout dans les régions où la circulation est ralentie, les vertèbres sont du nombre.

Nous avons fait remarquer que la distribution et le mode d'extension du processus cancéreux plaidait contre l'hypothèse d'une telle voie, au moins d'une façon générale, pour la généralisation vertébrale du cancer. En outre, les cellules cancéreuses, de nombreuses expériences le prouvent, vivent mal en milieu sanguin.

3° *Voie mixte* (Petresco et Uhri). — Il y aurait une étape lympho-ganglionnaire qui se produirait suivant un des mécanismes déjà indiqués ; l'extension

cancéreuse progresserait lentement pendant cette première étape. Puis, du ganglion, l'extension emprunterait la voie sanguine ; la généralisation serait rapide à partir de ce moment.

β. — *Os plats*

Le mécanisme des métastases costales, chondro-costales et chondro-sternales, du sternum et de la clavicule consiste soit dans l'extension lymphatique directe, soit dans l'envahissement de la chaîne mammaire interne.

Pour les os du bassin, nous admettons la perméation. Certains auteurs font intervenir la voie sanguine pour l'aile iliaque du côté opposé à la tumeur primitive.

Enfin, pour ce qui concerne les observations n^{os} 5802, 6100 et 7384, l'envahissement des os du bassin peut s'expliquer encore par la contiguïté des vertèbres cancéreuses.

Dans l'observation n° 7384, les métastases des os de la voûte du crâne ont coïncidé avec d'autres fausses métastases (lymphatiques) multiples, il s'agit donc également de fausses métastases et nous croyons plus particulièrement à la perméation d'HANDLEY.

γ. — *Os longs*

Ils peuvent être le siège de fausses et de vraies métastases.

Fausses métastases (lymphatiques). — Le fait que le cancer glandulaire métastasie le plus volontiers dans la partie supérieure de l'humérus et du fémur est en faveur de la propagation lymphatique.

Voici ce qui découle de nos observations.

Pour ce qui concerne la métastase humérale (obs. n° 4916), la présence d'une énorme adénopathie axillaire nous indique déjà le mécanisme probable de cette métastase.

Les trois métastases fémorales, dont deux se sont manifestées pour la première fois par des fractures spontanées (obs. n°s 719, 2818 et 5180) étaient très probablement de fausses métastases. Elles ont intéressé le tiers supérieur de l'os.

Carnett et Howell admettent pour les métastases des os longs la perméation d'Handley. Ces auteurs, tout en continuant les conceptions fondamentales d'Handley, expliquent également la rareté des métastases dans les segments distaux des membres, c'est-à-dire au delà du coude et du genou, par le fait que la mort survient avant que la perméation atteigne ces os.

Notre Maître accepte le mécanisme de la perméation pour expliquer les métastases des os longs. Il nous a souvent montré des noyaux cutanés siégeant à la racine des cuisses et expliqué comment, grâce aux anastomoses lymphatiques décrites par Vergé-Brian, les cancers pouvaient se propager jusque dans l'os.

Vraies métastases. — Certains auteurs admettent la voie sanguine pour les métastases siégeant au niveau du cubitus, radius, tibia et péroné. Ils considèrent ces localisations comme une objection grave à la perméation d'Handley qui a souligné la grande rareté de ces métastases (une métastase du tibia dans la statistique d'Handley).

MM. Labbé, Boulin, Besançon, Uhri et Petresco ont publié une observation concernant un cancer du sein qui a déterminé des métastases multiples dans tout le squelette. La généralisation avait intéressé uniquement les zones de tissu spongieux respectant le tissu compact.

Les auteurs soulignent ce caractère absolument électif des métastases et l'intégrité des viscères et ils concluent en faveur de la dissémination sanguine.

Il est probable que pour certains cancers, encore non déterminés, et particulièrement hémophiles, la voie de généralisation veineuse est la voie de choix.

δ. — *Ostéose cancéreuse diffuse*

Nous croyons que l'atteinte exclusive du système osseux est une preuve importante de la fausse généralisation par voie lymphatique.

La non-participation des viscères ne peut s'expliquer que par une faible part de la voie sanguine dans la dissémination néoplasique.

Dans les deux cas que nous avons observés (obs. n^{os} 719 et 7384), les malades ont présenté des localisations osseuses multiples, très douloureuses, en même temps que de nombreuses adénopathies.

Dans l'obs. n° 719, elles se sont terminées par des fractures spontanées, qui ont entraînées la mort de la malade.

La malade de l'obs. n° 7384 est encore en vie, son état général est satisfaisant, elle ne présente aucune localisation viscérale. D'ailleurs, chez elle, les douleurs ostéocopes ont révélé le squirrhe du sein passé inaperçu du fait de son volume insignifiant. Cette ma-

lade, plus encore que la précédente, avait présenté, en outre, de nombreuses fausses métastases ganglionnaires cervicale, sus-claviculaire, axillaire et inguinale.

Il ne fait aucun doute, pour nous, que ces deux ostéocarcinoses généralisées ont été consécutives à une dissémination lymphatique intense.

B. — Métastases ganglionnaires

a) Généralités.

— Elles sont lymphatiques ; elles constituent donc, par définition, de fausses métastases.

— Elles se font par trois processus :

processus continu ;

processus discontinu (perméation) ;

processus embolique.

b) Diverses localisations.

Nous avons déjà distingué les adénopathies croisée et profonde.

Adénopathie croisée. — L'extension cancéreuse aux ganglions de l'aisselle opposée se fait par voie lymphatique, soit du fait de l'existence des communications sur la ligne médiane entre les réseaux cutanés des deux régions mammaires, soit que les troncs lymphatiques glandulaires croisent la ligne médiane et se rendent d'une région mammaire au creux axillaire du côté opposé. Handley explique le mécanisme intime de cette adénopathie croisée essentiellement par l'embolie cancéreuse lymphatique.

Cette adénopathie précède de beaucoup, en effet,

l'envahissement du sein opposé, qui est toujours tardif ; l'invasion ganglionnaire opposée se fait surtout par perméation lymphatique, c'est-à-dire par voie rétrograde et non suivant le courant normal de lymphe.

« Dans neuf cas sur vingt-cinq que j'ai réunis montrant l'envahissement néoplasique des ganglions axillaires opposés, le sein opposé demeurait encore normal. Aussi est-il fort probable, comme Stiles l'indiqua, que l'envahissement du sein opposé est subordonné à l'envahissement du plexus lymphatique au-dessous du sein, duquel sont chassés les fragments emboliques jusqu'aux ganglions axillaires opposés avant que l'envahissement de la face profonde du sein ait eu le temps de devenir chirurgicalement évident » (Handley).

Notre Maître signale qu'il a constaté l'atteinte des ganglions opposés sans nodules cutanés de perméation et sans atteinte apparente du sein homologue. Certains auteurs (Delbet) font intervenir la voie sanguine.

Adénopathie profonde. — Elle est réalisée par le processus continu, c'est-à-dire par l'extension lymphatique directe ou par le canal thoracique et la grande veine lymphatique.

Plus rarement elle est réalisée par le processus de perméation.

C. — Métastases tégumentaires

a) Généralités.

Elles sont lymphatiques. — En effet, la plupart des métastases cutanées se font par voie lymphatique. Les

nombreuses communications unissent le réseau lymphatique cutané de la région mammaire avec ceux du thorax, du cou et des membres supérieurs, ainsi qu'avec ceux de l'abdomen et des membres inférieurs. C'est là une propagation directe du processus néoplasique.

Elles peuvent être très éloignées. — Leur mécanisme s'explique alors par l'embolie néoplasique lymphatique et par le processus de perméation d'Handley. Notre Maître a constaté des noyaux au niveau des cuisses, des bras et non exceptionnellement au niveau du cuir chevelu.

Elles sont exceptionnellement sanguines. — La question offre une certaine difficulté pour ce qui concerne les nodules sous-cutanés profonds. Pour Delbet, leur mécanisme semble s'expliquer par des embolies sanguines directes.

Au C. A. T., nous les avons étudiées attentivement et il nous a été possible de mettre en évidence le processus de perméation lymphatique.

b) Diverses localisations.

Il est indispensable, au point de vue de leur localisation, de distinguer les métastases tégumentaires en métastases de voisinage et en métastases éloignées.

Métastases de voisinage. — Elles se font en dehors de la région de la cicatrice opératoire et ne doivent pas être confondues avec les récidives. Ainsi, dans nos observations, ces métastases ont siégé deux fois dans le tissu sous-cutané de la région pré-sternale inférieure (obs. n^{os} 1579 et 5738), une fois au niveau

de la région thoracique supérieure, et une fois également au niveau de la région latérale droite du cou. Pour nous, ce sont de fausses métastases indiscutables.

Métastases éloignées. — Les observations n°s 6906 et 7033 montrent des nodules sous-cutanés profonds siégeant dans la paroi abdominale. L'observation n° 4065 concerne une métastase cutanée de la face antéro-latérale de la cuisse gauche. Le mécanisme de ces métastases éloignées, plus obscur en apparence, est en réalité le même que pour nos premières observations ; il s'agit toujours de fausses métastases.

D. — Métastases viscérales

a) Généralités.

On pourrait croire qu'elles se font toujours par voie sanguine. Elles sont le plus souvent lymphatiques.

Il nous a paru important d'insister sur le fait d'observation courante que le siège d'élection de métastases viscérales d'origine mammaire est le foie et l'appareil pleuro-pulmonaire.

Si ces métastases apparaissent avec un maximum de fréquence dans les viscères ci-dessus signalés, n'est-il pas plus logique d'admettre qu'elles ne sont en réalité que de fausses métastases se produisant essentiellement par extension lymphatique de proche en proche ou par perméation.

En effet, ce mode de propagation du cancer mammaire aux viscères mentionnés appartient encore à la phase régionale de son évolution. Ceci nous expli-

que leur grande vulnérabilité et nous fait comprendre en même temps la rareté de vraies métastases hépatiques et pleuro-pulmonaires.

b) Diverses localisations.

a. — *Métastases hépatiques*

Elles peuvent être fausses ou vraies.

Fausses métastases (lymphatiques). — Il est logique d'accepter dans la majorité des cas l'origine lymphatique de ces métastases. Nous avons déjà vu la raison essentielle de notre opinion, d'autres vont suivre. Leur mécanisme consiste :

— soit dans la propagation très large de proche en proche, qui envahit la zone dangereuse d'Handley, la région épigastrique, puis le processus néoplasique gagne à travers la paroi, le diaphragme ou par le ligament rond le foie ;

— soit dans la perméation et embolie cellulaire néoplasique. En faveur de la voie lymphatique également on signale les lymphatiques qui entourent la veine ombilicale et la continuation entre les lymphatiques cutanés de la région mammaire et ceux de l'abdomen.

Vraies métastases (sanguines). — La vraie généralisation au foie peut se faire par deux voies :

— *directe*, c'est-à-dire par la veine porte; c'est la mieux connue et la plus fréquente ;

— *rétrograde*, c'est-à-dire par la veine sus-hépatique; elle est relativement rare.

Dans les deux cas il s'agit d'une embolie cellulaire qui a pénétré dans le courant sanguin. Remarquons qu'elle peut fort bien coexister avec une propagation lymphatique.

Les vraies métastases ont un siège profond et le plus souvent sans topographie définissable. Elles sont capables de simuler tous les syndromes hépatiques connus. Souvent, elles sont latentes et ne constituent qu'une trouvaille d'autopsie.

Les vraies métastases peuvent affecter deux formes histologiques : la forme disséminée et la forme nodulaire.

Forme disséminée et généralisée. — Graciun, Aslan et Caffe ont signalé une cirrhose atrophique néoplasique secondaire à un squirrhe du sein opéré. L'autopsie avait montré une cirrhose de Laënnec sans aucune métastase visible, ni dans le foie, ni dans les autres organes, à l'exception de deux masses ganglionnaires. Par contre, l'examen microscopique permit de déceler l'existence d'un cancer disséminé et généralisé.

Dans l'observation de Ziegler, l'autopsie avait montré un foie hypertrophié dans son ensemble (2.000 gr.), sa surface était lisse, mais la séreuse était légèrement épaissie. A la coupe, le tissu était dur, criant sous le scalpel, on y voyait des taches blanchâtres, diffuses d'où on exprimait un liquide trouble. Microscopiquement, il s'agissait de foyers métastatiques carcinomateux ; des cellules cancéreuses existaient dans les capillaires sanguins. Nous n'avons rien

trouvé de tel ni dans les métastases du cancer du sein ni dans toutes autres localisations cancéreuses.

Forme nodulaire. — Dans une autre observation de ZIEGLER, on a trouvé à l'autopsie un foie augmenté de volume (2.090 gr.), de surface rugueuse. On y trouve des nodules cancéreux de 0,5 à 3 mm, de diamètre. Le lobe droit a été particulièrement hypertrophié, il renfermait des nodules carcinomateux. Les branches les plus volumineuses de la veine hépatique ont été obstruées par les thrombus blancs, mous. Le lobe gauche du foie a montré une image analogue, de plus on y a trouvé des thrombus dans la veine porte.

HUGUENIN, FOULON et ROSENRAUCH ont signalé un syndrome métastatique aigu du foie au cours d'un cancer du sein. A l'autopsie, on a trouvé des nodules métastatiques disséminés à peu près dans tout l'organe et, fait intéressant, des zones hémorragiques ont existé partout au contact des métastases.

Les quatre métastases hépatiques que nous avons signalées (obs. n° 52 *bis*, 2347, 3792 et 7110) sont certainement d'origine lymphatique. Voici les plus typiques.

L'observation n° 52 *bis* a montré une extension néoplasique très large de proche en proche de deux squirrhes des seins évoluant depuis deux ans. La lymphangite cancéreuse a envahi particulièrement l'épigastre, qui était très infiltré et de dureté ligneuse. Cette induration s'étendait sur une hauteur de 8 cm., rendant impossible la palpation du bord inférieur du foie. Dans l'observation n° 7110, la métas-

tase hépatique s'est manifestée par un syndrome ictérique.

A la palpation, on sentait le bord inférieur du foie à 2-3 travers de doigt au-dessous du rebord costal. Cette hypertrophie a été irrégulière et se prolongeait dans l'épigastre où on pouvait sentir une masse volumineuse nodulaire indolore.

La cicatrice du sein droit était parfaitement souple, mais une palpation minutieuse et douce a pu dépister le processus de perméation discontinue. Çà et là, on a pu mettre également en évidence de petites plaques indurées ; elles furent plus nombreuses à mesure qu'on s'approchait de la racine du membre. Nous savons d'autre part que cette malade fut traitée pendant deux mois pour une coxalgie droite, en espèce il s'agissait d'une énorme métastase qui a détruit l'articulation coxo-fémorale, a rongé le tiers supérieur du fémur et a envahi presque tout le bassin.

β. — Métastases pleuro-pulmonaires

La généralisation du cancer du sein au système pleuro-pulmonaire se fait dans l'immense majorité des cas par la voie lymphatique et très rarement par voie sanguine.

Ceci nous amène à étudier successivement :

Les fausses métastases (lymphatiques). — D'une façon générale, elles se font par voie lymphatique directe. Le processus cancéreux se propage par les collecteurs de la voie mammaire interne aux ganglions de la chaîne du même nom et d'ici aux ganglions médiastinaux ; dans d'autres cas, elles se font par les

lymphatiques intercostaux et les ganglions prévertébraux.

Dans d'autres cas encore, la généralisation à la plèvre et au poumon peut se faire par l'extension très large de proche en proche. Enfin, les lymphatiques profonds peuvent être atteints par la perméation ou par embolie cellulaire.

Dans tous ces cas, on peut trouver des nodules cancéreux dans la plèvre et des nodules superficiels au poumon. La radiographie montre alors la « grisaille » et un aspect flou de l'hémithorax.

Borrmann rapporte un cas de métastase par contact, observé chez une femme de 75 ans, morte d'un cancer du sein avec métastases pulmonaires. Un nodule sous-pleural s'est propagé par contact à la plèvre du lobe voisin, dont il n'a pas encore eu le temps d'envahir le parenchyme.

Les vraies métastases (sanguines). — Les nodules pulmonaires profonds se font, suivant Delbet, par voie sanguine. D'autre part, la disposition anatomique des petites bronches favorise l'arrêt des embolies cancéreuses. A la radiographie, nous trouvons le plus souvent des images cavitaires.

Au point de vue pathogénique, nous classons nos observations de la façon suivante :

Les observations n^{os} 1579, 1675 et 7110 montrent de fausses métastases. L'observation n° 2598 concerne une métastase dont l'origine peut être discutée.

γ. — *Métastase récurrentielle*

Cette métastase a déterminé une paralysie par com-

pression extrinsèque du nerf récurrent. Il s'agissait en l'espèce d'une adénopathie médiastinale, trachéo-bronchique. Dans la littérature, nous avons trouvé l'observation publiée par Das U.-N. Il s'agissait d'une femme de 59 ans, qui, dix ans après une opération radicale pour un squirrhe du sein droit avait présenté une paralysie du nerf récurrent droit avec métastase dans la colonne vertébrale.

L'auteur explique le mécanisme de cette paralysie par compression du nerf qu'avait exercée une masse ganglionnaire dure occupant le creux sous-claviculaire.

L'auteur rappelle également six cas semblables rapportés par Logan Turner, en 1921, de paralysie unilatérale de corde vocale due à l'augmentation de volume des ganglions sus-claviculaires, se produisant en moyenne trois ans et demi après opération pour cancer du sein.

δ. — *Métastase rectale*

A notre connaissance, il n'existe aucune observation relatant une métastase du rectum consécutive à un cancer du sein opéré. Notre malade avait montré de fausses métastases multiples, c'est pourquoi nous considérons cette localisation comme résultat d'une dissémination lymphatique.

Conclusion

D'une façon générale, nous avons vu qu'au point de vue pathogénique, à quelques exceptions rares,

les métastases du cancer du sein ne présentent pas de grandes difficultés d'interprétation.

La richesse lymphatique et ganglionnaire des régions mammaires, leurs connexions étroites avec les formations analogues de tout l'organisme expliquent déja suffisamment les rapports de dépendance en faveur de la généralisation lymphatique.

Ajoutons à cela la proximité de l'appareil pleuro-pulmonaire et du foie, du canal thoracique et de la grande veine lymphatique et nous aurons immédiatement une idée sur la grande fréquence de ces métastases en général et des fausses métastases en particulier.

Nous sommes loin d'exclure l'existence des vraies métastases (sanguines), néanmoins nous soulignons leur rareté dans le cancer du sein, d'autant plus que certaines tumeurs font précocement irruption dans les vaisseaux sanguins et cependant les métastases se manifestent plus tard ; il n'est pas douteux qu'un grand nombre de ces cellules néoplasiques charriées dans le sang périssent sans donner de métastases. En effet, certains auteurs ont démontré dans les artérioles pulmonaires des cellules néoplasiques entourées de fibrine sans qu'il y ait de métastases cliniques dans l'économie (Schmidt).

D'autre part, l'envahissement des veines n'est pas une preuve absolue en faveur de la propagation sanguine des métastases. Il se peut, en effet, que ce processus s'oppose à la dissémination néoplasique par la thrombose qui s'organise rapidement et retient ainsi la colonie néoplasique (Leroux et Vermès).

Ainsi, en se basant strictement sur les cas étudiés,

nous comptons parmi les *fausses métastases* (*lymphatiques*) :

toutes les adénopathies ;

toutes les métastases cutanées et sous-cutanées ;

toutes les propagations à la colonne vertébrale ;

toutes les métastases des os longs et des os plats ;

presque toutes les localisations viscérales, pleuro-pulmonaires et hépatiques en particulier.

Parmi *les vraies métastases* (*sanguines*), on peut classer un très petit nombre de noyaux pulmonaires hépatiques et osseux.

CHAPITRE V

Traitement des Métastases

I. — MOYENS THERAPEUTIQUES

Les moyens thérapeutiques dont nous disposons à l'heure actuelle contre les métastases cancéreuses sont médicaux, chirurgicaux et physiques.

1° Traitement médical

Ce traitement comporte suivant les cas les thérapeutiques de la douleur et du cancer.

a) Thérapeutique de la douleur.

Elle est très importante, car à sa phase de généralisation le cancer du sein se manifeste fréquemment par la douleur. Celle-ci est le résultat soit des troubles fonctionnels, soit de la compression de l'organe intéressé.

Voici la thérapeutique habituelle de la douleur :

— analgésiques courants ;

— opiacés ;

— venin de cobra.

b) Thérapeutique du cancer généralisé.

Il s'agit surtout de moyens chimiques dont l'action est en général peu efficace. Nous avons retenu simplement :

— la reminéralisation et la récalcification par le Ca et le Mg. Suivant Verdet, la méthode de récalcification de Crétin (de Mans) donne de bons résultats dans les métastases osseuses ;

— l'extrait de la moelle des os de jeunes animaux ;

— le venin de cobra dont l'action sédative a été enregistrée dans certains de nos cas ;

— l'opothérapie consistant dans un mélange de folliculine, lutéine et des hormones hypophysaires.

2° Traitement chirurgical

Il dépend essentiellement de la nature, du siège et de l'étendue de la métastase. Suivant les cas, notre Maître a recours à :

— *l'exérèse* d'une métastase accessible, bien localisée, unique et parfaitement extirpable ;

— *l'opération de propreté;* elle a pour but d'éliminer la sécrétion, l'infection et la douleur en enlevant une métastase ulcérée ;

— *l'amputation*; elle se propose de débarrasser le malade d'une métastase en faisant l'amputation d'un membre ;

— *la radicotomie ou la cordotomie*; en sectionnant les nerfs comprimés ou les cordons sensitifs de la moelle, elles peuvent diminuer la douleur,

3° Traitement physique

Le radium peut être utilisé contre les métastases soit avec des appareils de surface soit en curiepuncture.

Les rayons X sous forme de radiothérapie pénétrante sont encore un très bon moyen thérapeutique pour les récidives en surface ou en profondeur.

II. — CRITIQUE DES MOYENS THERAPEUTIQUES

Le traitement des métastases en général est le traitement des complications et comme tel il est avant tout symptomatique. Cependant, dans un certain nombre de cas, il est curatif.

1° Traitement médical

C'est un traitement destiné aux cas qui dépassent les ressources de la chirurgie, du radium et des rayons X.

Dans certains cas, la réminéralisation et l'extrait de la moelle osseuse ont pu donner un bon résultat.

2° Traitement chirurgical

— *Exérèse* : ses indications sont très rares, car il est exceptionnel que la métastase se présente dans des conditions telles de siège et de nombre que l'on puisse espérer pratiquer une extirpation curative.

— *Opération de propreté :* elle s'efforce d'arrêter, ne fût-ce que pour quelques mois, la marche des lé-

sions, d'éviter les pansements quotidiens pénibles pour le malade et l'entourage, de laisser ignorer aux malades la nature de leur complication en leur donnant l'illusion de la guérison. Ceci représente, au point de vue social, un fait particulièrement important ;

— *Amputation :* elle est exceptionnelle, ses résultats sont parfois surprenants au point de vue du relèvement de l'état général du malade.

3° Traitement physique

Comparé avec la chirurgie ce traitement nous surprend immédiatement par les énormes avantages qu'il offre. Il atteint des régions où le bistouri ne peut aller, il peut frapper plus largement que lui ; il exerce d'une façon générale une action sédative sur les métastases. D'autre part, il n'est pas douloureux, ni mutilant.

Il ne serait pas inutile, pour mieux comprendre les avantages de la radiothérapie, d'introduire ici la notion de *radiosensibilité des métastases.*

En effet, tous les radio-thérapeutes ont été frappés par la radiosensibilité plus ou moins accentuée des métastases ; comme mesure du degré de cette radiosensibilité ils considèrent l'action immédiate de l'irradiation sur une tumeur. Mais on s'explique, en général, mal ce phénomène en apparence paradoxal. Nous n'ignorons pas le fait que la plupart des cancers du sein appartiennent aux épithéliomas cubo-cylindriques, donc en général radiorésistants, car très souvent ils sont différenciés au point de vue structural

et fonctionnel, et l'on sait que la radiosensibilité diminue avec l'augmentation de la différenciation.

A l'heure actuelle, on voudrait expliquer cette radiosensibilité des métastases celles des os en particulier, par la plus grande activité métabolique.

Nous ne pouvons pas ignorer non plus qu'au cours de l'irradiation de la métastase osseuse, l'os lui-même devient une source importante d'irradiations secondaires, qui, dans le cas présent, sont particulièrement efficaces.

En réalité, nous sommes dans l'impossibilité de dire pourquoi certaines métastases sont plus sensibles aux radiations que les noyaux primitifs qui leur ont donné naissance. Cet aveu d'impuissance ne doit pas surprendre car il y a des lois de l'évolution du cancer et des lois de radiologie qui nous échappent. C'est ainsi, par exemple, pendant que le cancer de la langue est presque toujours détruit par les radiations, l'adénopathie cervicale reste le plus souvent inchangée. Dans d'autres cas, ce sont, au contraire, les lésions secondaires qui sont plus sensibles que les lésions primitives; par exemple : les métastases vertébrales et le cancer du sein. L'explication est donc à trouver.

Théoriquement, la radiosensibilité ne peut être appréciée que d'après le taux du nombre de cellules cancéreuses détruites. Comme cette mesure est impossible, on ne peut apprécier la radiosensibilité d'une tumeur que pour les résultats tardifs, autrement dit d'après le pourcentage de guérisons après 3 ou 5 ans.

C'est seulement par l'étude des rapports entre la

structure histologique et la radiosensibilité qu'on trouvera une méthode d'appréciation.

Envisageons à présent l'action du traitement physique sur la douleur et sur la récidive elle-même :

— *la thérapeutique de la douleur.* Le traitement physique diminue considérablement la douleur dans un grand nombre de cas. A l'heure actuelle, son effet sédatif est généralement reconnu. La sédation complète des douleurs permet le relèvement de l'état général ;

— *la thérapeutique du cancer.* Dans un certain nombre de cas nous avons observé une régression temporaire remarquable. Cette thérapeutique semble donc avoir un certain effet sur la prolongation de la vie et donne aux malades l'illusion de la guérison pour un temps plus ou moins long.

III. — CONDUITE A TENIR

1° Prophylaxie

Le cancer du sein doit être envisagé avant tout comme une affection d'ordre chirurgical.

Intervenir chirurgicalement si possible, dans tous les cas, et s'abstenir seulement en présence de cachexie terminale, serait la conduite idéale.

Un premier traitement large et bien conduit diminue au maximum la possibilité de récidive et de généralisation. *Tout le problème de la prophylaxie des métastases est là.*

Le traitement chirurgical sera associé aux radiations prophylactiques.

La préférence est donnée à la roentgenthérapie, à dose étalée. Une bonne technique a surtout son importance dans notre cas ; employée à doses intensives et dans les séances rapprochées, elle peut être nocive. Les statistiques de EISELBERG, MULLER et BORELIUS ont montré une augmentation de bons résultats opératoires après 3 ans de 30 % environ. Dans le même sens doivent être interprétées les expériences de PALUGYAY, SGALITZER, HIMMELMANN et LEHMANN.

Parmi les statistiques récentes, la plus importante est celle d'ANSCHUTZ qui porte sur 230 cas.

118 cas furent opérés sans roentgenthérapie post-opératoire :

Steinthal	I.	— 100	% des guérisons
—	II.	— 35	% des guérisons
—	III.	— 12,5	% des guérisons

112 cas furent opérés et suivis de la roentgenthérapie post-opératoire :

Steinthal	I.	— 100	% des guérisons
—	II.	— 57	% des guérisons
—	III.	— 33	% des guérisons

Enfin, toujours au point de vue prophylactique, il est très important, vu la grande fréquence de la généralisation du carcinome mammaire, de soumettre tous les malades traités à des examens répétés afin

de pouvoir dépister précocement la récidive, la généralisation.

D'autre part, en présence d'un syndrome clinique ne faisant pas sa preuve et survenant chez une malade dont l'histoire antérieure est entachée d'un épisode cancéreux, on doit penser avant tout à la possibilité d'une métastase, à cet égard l'observation n° 7110 est particulièrement instructive.

2° Traitement curatif

La conduite proprement dite dépend essentiellement de la nature, du siège, de l'étendue, des rapports et de la multiplicité des métastases.

A. — Nature des métastases

a) Vraies métastases (sanguines). — Le seul traitement médical dont nous disposons à l'heure actuelle est uniquement psycho-palliatif.

b) Fausses métastases (lymphatiques). — Puisque on ne peut pas dire qu'elles sont vraies, et elles constituent la majorité, il faut toujours faire un traitement, car on n'est pas certain que l'organisme soit entièrement infesté.

B. — Siège des métastases

Il est indispensable au point de vue de leur traitement de classer les métastases en superficielles et profondes. Ces dernières sont tantôt osseuses, tantôt viscérales.

a) Métastases superficielles

Le traitement de ces métastases est, suivant les cas, chirurgical ou physique.

α. — *Chirurgical*

Il est tantôt palliatif, tantôt curatif.

β. — *Physique*

Les métastases superficielles sont beaucoup plus sensibles à l'action de ce traitement que le noyau primitif. On peut, suivant le cas, instituer la curiethérapie en surface ou la curiepuncture.

— *Curiethérapie en appareil de surface* supportant un certain nombre de tubes de 10 milligrammes Ra convenablement disposés. Filtre 1,5 mm. Pt. Distance radium-peau 3 cm. Durée moyenne d'irradiation de 10 à 12 jours.

— *Puncture*. Nous l'appliquons soit pour les nodules cutanés et les pustules, soit pour les ulcérations plus étendues à rebords saillants.

b) Métastases profondes.

Elles comportent uniquement le traitement physique.

Il s'agit avant tout de métastases osseuses.

Pour ce qui concerne les métastases viscérales la radiothérapie ne peut être que psycho-palliative et ne donne en général aucun bon résultat.

Métastases osseuses

Nous avons déjà signalé un certain nombre d'observations, où les métastases osseuses, vertébrales en particulier, ont été favorablement influencées.

Le traitement physique a une action sédative manifeste et dans un certain nombre de cas on peut observer la disparition de la métastase et la récalcification de l'os intéressé.

Par conséquent, autant que possible, dans le traitement des métastases osseuses du cancer du sein on devra se proposer d'agir sur les celllules néoplasiques elles-mêmes et ne pas se contenter du traitement palliatif contre la douleur. On utilisera un rayonnement pénétrant et de fortes doses convenablement réparties dans le temps.

— *Curiethérapie.* Nous appliquons le même appareil de surface que nous avons déjà signalé à propos des métastases superficielles. La charge, l'éloignement et la durée de l'irradiation varient suivant les cas.

— *Roentgenthérapie.* Nous opérons par séances de 250 r., à grande distance focale et avec une dose totale de 2.500 à 3.000 r par champ.

C. — Etendue des métastases

Deux cas sont à envisager :

a) Métastase peu étendue, bien limitée et accessible au bistouri. Nous la traitons chirurgicalement d'abord et par la radiothérapie ensuite.

b) Métastase étendue, mais localisée à un segment de membre ou à un segment de la colonne vertébrale. Elle sera traitée par la radiothérapie pénétrante.

D. — Rapports et multiplicité des métastases

a) Métastases viscérales multiples. Elles ne sont justiciables que du traitement médical.

b) Métastases osseuses multiples. Elles relèvent du traitement physique palliatif.

CHAPITRE VI

Résultats

Nous n'envisageons que l'influence du *traitement physique* sur les métastases. Sur 36 observations, nous avons noté :

13 *améliorations* obtenues par la radiothérapie seule, dont :

1 cas pendant 11 mois (obs. n° 1675) ;
6 cas pendant 12 mois (obs. n°s 16 *bis*, 2531, 5094, 5511, 6925, 7384) ;
2 cas pendant 18 mois (obs. n°s 71 *bis*, 5180) ;
3 cas pendant 24 mois (obs. n°s 1352, 2453, 5803) ;
1 cas pendant 5 ans (obs. n° 1401) ;

2 *améliorations* obtenues par la Curie et Rœtgenthérapie, dont ;

1 cas pendant 24 mois (obs. n° 2598) ;
1 cas pendant 4 ans et demi (obs. n° 2167) ;

1 *amélioration* obtenue par la Curiethérapie seule, dont la durée est inconnue du fait que la malade ne donne plus de ses nouvelles (1079) ;

8 *améliorations* momentanées (obs. n°s 52, 4065, 5738, 5795, 6100, 6209, 7110) ;

6 *fois*, aucune influence (obs. n°s 719, 1579, 2818, 2347, 2473, 6373) ;

2 *fois*, état stationnaire (obs. n°s 6836, 6906) ;

1 fois on ne sait pas ce qu'est devenue la malade (obs. n° 4814) ;

Enfin, dans *trois cas*, les malades n'ont subi aucun traitement (obs. n°s 3792, 4916, 5082).

La radiothérapie n'a jamais exercé une action nocive sur nos malades.

Certains signes généraux, qui peuvent se manifester au cours de ce traitement, comme la température, l'asthénie, les troubles digestifs, l'anémie doivent être reportés à la progression de la généralisation. En effet, la cessation de tout traitement physique ne les fait pas disparaître. La tension artérielle, la formule sanguine, la diurèse, la glycémie et l'azotémie, demandant une étude spéciale, n'ont pas été envisagées dans ce travail.

En résumé, nous avons marqué *vingt améliorations indiscutables* qui justifient largement l'emploi systématique de la radiothérapie dans le traitement des métastases.

Ces bons résultats sont rares, mais rappelons à quel stade de la maladie ils sont obtenus et insistons sur le service rendu à ces malades qui sont le plus souvent abandonnés.

Parmi les observations qui méritent une mention spéciale, nous signalons les observations n°s 1401 et 2167, où les survies ont été respectivement de cinq et quatre ans et demi.

L'observation n° 1352 est particulièrement intéressante. La malade fut traitée à la Clinique chirurgicale de notre Maître pour une métastase, qui avait détruit presque complètement les trois premières vertèbres lombaires et déterminé une paraplégie. Or, fait remarquable, cette malade a pu récupérer sa marche à la fin de la première série de séances de radiothérapie profonde ; elle fut ensuite traitée au Centre.

Conclusions

I. — Le cancer du sein arrivé au stade de sa généralisation donne « des vraies et des fausses métastases. »

Les vraies métastases sont le résultat de la généralisation par voie sanguine.

Les fausses métastases sont, par définition, le résultat de la généralisation néoplasique par voie lymphatique.

Les fausses métastases de voisinage sont dues à la dissémination néoplasique « dans les limites du sein » (HANDLEY), soit par l'extension lymphatique directe, soit par l'extension lymphatique rétrograde ; elles ne nous intéressent pas.

Les fausses métastases à distance résultent de la dissémination lymphatique lointaine au delà des ganglions et du système lymphatique régionaux, soit par embolie, soit par perméation.

II. — Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de connaître d'une façon absolue les conditions qui déterminent les métastases.

Les trois grands processus invoqués comme pouvant jouer un certain rôle dans l'apparition des métastases : l'intoxication de l'organisme par les éléments cancéreux, le terrain individuel et le « génie »

cancéreux, sont, on le comprend, des facteurs très vagues.

La formule histologique joue probablement un rôle important dans la généralisation néoplasique. Mais ce test, encore insuffisamment précisé, ne présente pas une valeur absolue.

L'avenir du malade opéré semble surtout dépendre de la bonne qualité du traitement initial.

III. — La grande fréquence des métastases d'origine mammaire n'est plus discutée.

La plupart des auteurs sont d'accord pour attribuer au carcinome mammaire la place prépondérante dans la généralisation cancéreuse.

Au C. A. T., sur 484 cas de cancers du sein, nous avons trouvé 36 observations avec 53 métastases, soit 7,4 p. 100.

IV. — L'étude anatomique de la région mammaire montre, que « le sein, entre tous nos organes, se place au premier rang par le développement et la grande prédominance de son système lymphatique » (Sapey).

Ceci explique probablement la très grande fréquence des métastases lymphatiques par rapport aux ensemencements vasculaires.

Nous avons constaté effectivement que toutes nos observations concernent des fausses métastases (lymphatiques) et, qu'en dehors du poumon et du foie, organes de barrage, où le doute est permis, les vraies métastases (sanguines) sont très rares.

V. — Nous n'avons jamais observé les vraies métastases (sanguines) au niveau des os longs comme le prétendent les classiques.

Les fausses métastases que nous avons étudiées se sont faites dans toute l'économie ; essentiellement dans tout le système lymphatique, dans tout le squelette, au niveau des téguments, dans le foie et les poumons.

Les métastases du rachis, par leur très grande fréquence, méritent une mention spéciale ; elles se localisent avec prédilection au niveau du segment lombaire.

Une forme spéciale mérite d'être signalée « l'ostéose cancéreuse diffuse ».

VI. — A la lumière de nos observations, il apparaît que les difficultés d'interprétation concernant les métastases d'origine mammaire sont très réduites.

Quelle que soit l'idée que l'on ait du mécanisme exact de la généralisation néoplasique, il est indéniable que la participation de la voie lymphatique est constante ; de plus, c'est elle qui est toujours la première en date.

VII. — Dans la thérapeutique des métastases il ne faut pas perdre de vue le fait que l'on est en présence d'une complication terminale du carcinome mammaire.

Les classiques s'inspirant essentiellement de cette notion et du principe que toute généralisation néoplasique se fait uniquement par voie sanguine considèrent que toutes les métastases sont au-dessus des ressources thérapeutiques.

En réalité, si notre action thérapeutique est tout à fait réduite en ce qui concerne les vraies métastases (sanguines), il en est, à notre avis, tout autrement de fausses métastases (lymphatiques).

C'est pourquoi, contrairement à l'opinion classique, les malades porteurs de fausses métastases doivent souvent être traités aussi énergiquement que ceux qui n'ont encore qu'un cancer au stade initial.

La conduite à tenir dépend cependant de la nature, du siège, de l'étendue, des rapports et de la multiplicité des métastases.

Les moyens thérapeutiques, qui ont été employés dans la majorité des cas, sont les moyens physiques et plus particulièrement la radiothérapie pénétrante.

VIII. — Les résultats obtenus au Centre Régional Anti-Cancéreux de Toulouse par la conduite que nous préconisons sont encourageants et nous permettent de penser, que dans un certain nombre de cas, notre intervention ne doit pas seulement viser le traitement palliatif, mais encore le traitement curatif.

Vu : *Le Président de la thèse,*
J. DUCUING.

Vu : *Le Doyen,*
E. BARDIER.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 27 mars 1936.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
J. GHEUSI.

Bibliographie

A

Ahlbom (H.). — La castration par les rayons de Roentgen comme un auxiliaire dans la radiothérapie du cancer du sein au radiumhemmet. *Stockholm, Acta Radiologica*, déc. 1930, n° 6, p. 614.

Arcelin. — Radiothérapie des métastases vertébrales consécutives aux cancers du sein. *Lyon Médical*, 29 oct. 1933, 152, n° 44, p. 461.

B

Bacaloglu, Raileanu et Vasilesco. — Généralisation exclusivement osseuse d'un cancer primitif du sein. *Gazette Médic. du Sud-Ouest*, juin 1934.

Barr et Bulger. — The clinical syndrome of hyperparathyroïdism. *The Am. J. of Med. Sciences*, t. 79, 1930, p. 449.

Bastai et Dogliotti. — Hyperparathyroïdie et syndromes angiospastiques. *Presse Médicale*, n° 90, 10 nov. 1934, p. 1766.

Bastouil. — Tumeurs métastatiques des os au cours des cancers du sein. Thèse, Bordeaux, 1929.

Beatson (O.). — Métastases osseuses consécutives à un cancer du sein droit. *The Brit. Journ. of Surg., Bristol*, t. XII, 1925, p. 473.

Beaupuy (J.). — Radiothérapie post-opératoire préventive des cancers du sein. Thèse, Paris, 1925.

Beck (A.). — L'irradiation des métastases osseuses du carcinome du sein. *Strahlentherapaie*, Berlin, 26 fév. 1930, 35, n° 3, p. 513.

Bellère. — Roentgenthérapie préventive post-opératoire du cancer du sein. *Bull. Assoc. Franç. étude du cancer*, juillet 1924, p. 537.

Bernard, Boyer, Porge et (Mlle) Gauthier-Villars. — Métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne. *Presse Médic.*, 27 mars 1935, p. 495.

— L'action ou la réaction des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse. *Presse Méd.* 24 juillet 1935, p. 1186, n° 59.

Berthy (R.). — A propos de 2 cas de métastases sacrées dans le cancer du sein. Thèse, Montpellier, 1924.

Blumenthal (F.). — Le cancer est-il une maladie de la senescence ? Arch. für Verdauungs-Krankh., Berlin, 1928, 43, p. 82-93.

— Ergebnisse der Experimentellen Krebsforschung und Krebstherapie. Leiden, 1934, A. W. Sijthoff.

Borrmann (R.). — Sur la question des métastases par greffe et par essaimage dans les tumeurs malignes. Virchows Arch., Berlin, 21 mai 1932, 284, n° 2, p. 623.

Bross et Wieckowski. — Un cas de cancer de la glande mammaire avec métastases dans le poumon et dans la plèvre, traité par le radium. *Medycyna praktyczna*, Poznan, 1927, n°s 7-9.

Brull, Poverman et Garin. — Contribution à l'étude du métabolisme calcique. Ostéoporose généralisée dans un cas de carcinomatose métastatique, avec fractures spontanées multiples. *Rev. belge Soc. méd.*, Louvain, nov. 1931, 3, n° 9, p. 977.

C

Carnett (J.) et Howell (J.). — Métastases osseuses dans le cancer du sein. Ann. Surg. Philad., 1930, 91, p. 811.

Carnot (P.). — Métastases osseuses néoplasiques. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu*, 2 série, 1935, p. 98.

Chambacher et Rieder. — Contribution à l'étude du traitement du cancer du sein par la radiothérapie pénétrante. *Presse méd., Paris*, 1926, p. 499.

CHARTIER (M.). — Propagation du cancer du sein aux vaisseaux axillaires. Thèse, Paris, 1898.

COPELAND MURRAY (M.). — Métastases osseuses. Etude de 334 cas. *Radiol.*, Chicago, fév. 1931, p. 615.

CORYN (G.). — Ostéose parathyroïdienne. Parathyroïdectomie, *le Scalpel*, n° 43, 28 oct. 1933.

COSTES (P.). — Le cancer vertébral. Thèse, Paris, 1925.

COTTENOT (P.) et LABORDE (S.). — Radiothérapie, Rayons X, Radium. Maloine, Paris, 1934.

D

DAS (U. N.). — Paralysie du nerf récurrent droit consécutive à un cancer du sein droit avec métastases dans la colonne vertébrale. *Journ. of Laryngol. and Otol.*, 1930, 45, p. 621.

DAWSON et STRUTHERS. — Generalised osteitis fibrosc. (With Parathyroïd Tumor a. metastat. calcification.) *Edinbourgh Med. Journ.*, oct. 1923.

DE GUIEE (Tournai). — Les métastases osseuses. *Cahiers de Radiologie*, mai 1933.

DELBET et HERENSCHMIDT. — A propos de la perméation. Mode d'extension des cancers du sein. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, juillet 1920.

DELBET (P.). — Sur les épithéliomas secondaires des os. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, mai 1925, p. 210.

DELBET et MENDARO. — Les cancers du sein. Paris, Masson, 1927.

— Epithéliomas mammaires sécrétants. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, mai 1925, p. 135.

DE NABIAS. — Traitement des métastases osseuses par la curiethérapie. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, 1926, p. 69.

DENOUN. — Vraies et fausses métastases à distance du cancer du col de l'utérus. Thèse, Toulouse, 1934.

DUCUING (J.). — Statistique personnelle de 106 cas de cancer du sein traités par la chirurgie seule. *Journal de Chirurg.*, t. XXXI, n° 6, juin 1928.

— Précis de cancérologie, Paris, 1932, Masson et Cie.

Ducuing et Bursztyn (S.). — Les métastases vertébrales dans le cancer du sein. *Toulouse Médical*, 15 mars 1936, p. 173.

Duncan et Williams (F.). — Le cancer du sein et ses modes de propagation : embolie ou pénétration. *The Brit. Journ. of Surg.*, Bristol, t. XII, avril 1925, p. 650.

Duval (P.). — Métabolisme des polypeptides. *Presse Méd.*, 14 nov. 1934, n° 91, p. 1785.

E

Evans (A.) et Lenentia. — Radiothérapie post-opératoire. *Ann. Journ. of Roentg. and Radiumtherapy*, Washington, 1925, vol. XII.

F

Fabre (J.), Pons (H.) et Garipuy (A.). — Anémie aplastique au cours de métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein. *La Prat. Méd. Franç.*, nov. 1935.

Feilchenfeld. — Beitrage zur Statistik und Kasuistik des Karzinoms. Berlin, 1901.

Flothow (P.-G.). — Facteurs de défense dans le cancer du sein. *Surg. Gyn. Obst. Chicago*, juin 1928, 46, n° 6, p. 789.

Friedrich (W.) et Krömig (B.). — Die Strahlenbehandlung des Brustkrebeses in einer einmaligen Sitzung. Festlegung der Carcinomdosis. *Münch. med. Woch.*, 1916, n° 41, Erstes Heft.

From et Pignat. — Cancer du sein avec métastases viscérales. *Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1910.

G

Garnier et Cathala. — Cancer généraalisé du squelette secondaire à un cancer du sein. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, 19 avril 1926, p. 157.

Graciun (E.) Aslan et Caffe. — Cirrhose atrophique néoplasique secondaire. *Ann. Anat. path. et Anat. méd. chirurg. Paris*, nov. 1931, 8, n° 8, p. 1089.

Greenough. — Les divers degrés de malignité dans les can-

cers du sein. *The Journ. of Canc. Research*, Lancaster, 1925, vol. IX, p. 483.

GUILBERT (Ch.). — Radiothérapie. Paris, 1932, Maloine.

H

HANDLEY (W.-S.). — Cancer of the Breast and its operative traitement. London, J. Murray, 1906.

HEIDENHEIN. — Ueber die Ursachen der localen Krebsrecidive nach Amputation Mammae. Arch. für Klin. Chirurg., 1889, p. 97.

HELLNER (H.). — Métastases osseuses simulant une tumeur osseuse primitive. *Zentralblatt für Chirurgie*, 61 année, 29 sept. 1934, n° 39, p. 2258.

HERNANNAN-JOHNSON (F.). — Fracture pathologique due à une métastase maligne guérie par la radiothérapie profonde. Lancet, Londres, 18 oct. 1930, 219, n° 5590.

HUGUENIN (R.), FOULON et ROSENRAUCH. — Syndrome métastatique aigu du foie. Ann. Anat. path. et Anat. méd. chirurg., Paris, nov. 1931, 8, n° 8, p. 1166.

HUGUET. — Métastases néoplasiques hypercalcifiantes généralisées. *Bull. Soc. Radiol. Méd. de France*, n° 183, 1931.

HUMMEL (R.). — Résultats éloignés de l'irradiation prophylactique post-opératoire pour les cancers du sein. Roentgenpraxis, Leipzig, avril 1932, 4, n° 7, p. 300.

J

JEANNEE HEINRICH. — Zur Frage der Metastasenbildung bei Einbruchen von Carcinomen in den grossen Kreislauf. Virchows. Arch., Berlin, 1925, vol. 256, p. 684.

JOLY (M.). — Aspect radiologique de quelques métastases cancéreuses osseuses. *Presse Méd.*, 26 avril 1933, p. 676.

JULIAN. — Contribution à l'étude des métastases rachidiennes du cancer du sein. Thèse, Montpellier, 1910.

K

KAPLAN (I.). — Un cas de métastases diffuses dans le squelette consécutives à une amputation radicale des

deux seins. *Ann. Journ. Surg. New-York*, avril 1932, 16, n° 1, p. 25.

KLEMPERER (P.). — Parathyroïd hyperplasia in carcinomatosis. Surg. Gyn. a Obst. Chicago, 1923, t. XXXVI, p. 11.

L

LABBÉ, BOULIN, JUSTIN-BESANÇON, UHRI et PETRESCO. — Métastases osseuses multiples au cours d'un cancer du sein. *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 juin 1931, 47, n° 21, p. 1089.

LABORDE (S.), JOUVEAU-DUBREUIL et ROQUES (A.). — Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un épithélioma du sein. *Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du Cancer*, 21 déc. 1925, t. XIV, n° 9, p. 485.

LACASSAGNE (A.). — Cancer d'origine hormonale. *Paris Méd.*, 16 mars 1935.

LEE et HERENDEEN. — Résultats pré et post-opératoires dans le traitement du cancer du sein. Annals of Surg., Philadelphie, sept. 1925, vol. LXXXII, n° 3, p. 404.

LEE et STUBENBORD. — Index clinique de malignité pour le cancer du sein. *Bull. of the New-York Acad. of Med.*, fév. 1929, n° 2, p. 188.

LENZ (M.) et FREID. — Effets de radiothérapie sur les métastases du squelette. Intern. Contribut. to the stud. of can. in honor of J. Ewing, Philadelphie, 1931.

LEROUX (R.) et PERROT (M.). — A propos de la classification pronostique des cancers du sein. *Bull. Assoc. Franç. Etude Canc.*, 1928, p. 180.

— Classification pronostique des cancers du sein. *Bull. Assoc. Franç, Etude du Cancer*, Paris, janvier 1932, 21, n° 1, p. 57.

LEROUX et VERNES. — Etude histologique de 3 cas de cancer du sein généralisé. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, Paris, fév. 1931, 20, n° 2, p. 136.

LEWIN. — Vorsuche über die Biologie der Tiergeschwülste. Berlin, *Klin. Woch.*, n° 4, 1913.

LIÈVRE (A.). — L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. Thèse, Paris, 1932.

M

MACH *et* KLAGES (F.). — Les anémies cancéreuses myélogènes. *Presse Méd.*, juin 1930, t. I, p. 831.

MANDL (F.). — Theorie und Praxis der Krebskrankheit. Wien, 1932. Verlag W. Mandrich.

MARCHAL, MALLET, SOULIÉ et ALBOT. — Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1935, p. 256.

MARCORELLES (A.-P.). — Anémie et cancer de l'estomac. Thèse, Paris, 1910.

MARTIN (F.), DECHANNE et BEN-RAIS. — Dyshématopoièse et cancer. Anémie spénique. Forme clinique des tumeurs secondaires des os. *Bull. Assoc. Franç. Et. du Cancer*, 1927, 7, p. 612.

MATHEY-CORNAT (R.). — Le diagnostic radiographique et le traitement des métastases osseuses. Arch. méd., Bordeaux, mars-avril 1932, 40, n° 575, p. 97.

MERKONLOF (I.). — Disparition spontanée des métastases dans les tumeurs malignes. Voprossy Oncologuii, Kharkoff, 1934, 6, p. 218.

MOCQUOT, HERENSCHMIDT et WORMS. — Métastases diffuses du squelette chez des malades atteintes de cancer du sein. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, 1933, 8, p. 526.

MONTI (A.). — Métastases spléniques. *Reale Istit. lombardo di scienze et lett.*, Milan, 1929, n° 16-20.

MONTPELLIER (J.) et ASSAN. — Au sujet de la rareté des métastases spléniques au cours du cancer. *Les néoplasmes*, Paris, mars-avril 1932, 9, n° 2, p. 73.

MORNARD. — Lymphatiques de la mamelle. *Revue de Chirurgie*, Paris, 1916.

MOULINEAU (C. S. E.). — La propagation du cancer du sein. Thèse, Bordeaux, 1912.

MOUREAU et LAMBERT. — Les facteurs de malignité dans le cancer du sein. *Le Cancer*, Bruxelles, 1932, 9, n° 2, p. 117.

MOUSSEAUX. — Etude anatomique et clinique des localisations cancéreuses sur les racines rachidiennes et les nerfs périphériques. Thèse, Paris, 1902.

N

NEUMANN et CORYN. — Traitement des cancers du sein. *Le Cancer*, 15 mars 1924, p. 107.

NOVE-JOSSERAND et TAVERNIER. — Tumeurs malignes des os. Gaston Doin et Cie, Editeurs, 1927.

O

OPPERT. — Radiumpuncture des tumeurs du sein et de leurs métastases. *Le Sud Méd. et Chirurg.*, 15 mai 1935, 2167, p. 304.

P

PAGET. — The distribution of secundary growthis in cancer of the breast. The Lancet, 1889.

PATEY (H.). — Métastases osseuses. *Brit. Journ. Surg.*, Bristol, oct. 1927.

PERROT (M.). — Tumeurs du sein. Thèse, Paris, 1932.

PERTHES. — Zentralblatt f. Chirurg., 10 janv. 1920, S. 25.

PETRESCO et UHRI. — Généralisation osseuse d'un épithélioma mammaire. Soc. Anat. Paris, 2 juil. 1931.

PERUSSIA (F.). — Diagnostic radiologique précoce des métastases néoplasiques du squelette. *Radiol. Méd.* XVIII, n° 11, nov. 1931.

PICOT, CAILLIAU et JACOBS. — Essais de traitement de certaines tumeurs malignes par des extraits d'organes. *Presse Méd.*, 27 avril 1935, n° 34, p. 687.

PICKHAU (A.). — Ist die Roentgenbestrahlung von Knochenmetastasen bei Krebs verechtig.? *Dtsch. med. Woch.*, Leipzig, 26 janv. 1934, 60, n° 4, p. 132.

PIERQUIN et RICHARD. — Association de la chirurgie et des radiations dans le traitement du cancer du sein. *Paris Méd.*, 19 mars 1932, 22, n° 12, p. 250.

PROUST. — L'état actuel du traitement du cancer du sein. *Bull. Assoc. Franç. Et. du Cancer*, 17 juil. 1922, p. 445.

R

REGAUD. — Radiosensibilité des néoplasmes malins dans ses

relations avec les fluctuations de la multiplication cellulaire. C. R. Soc. Biol., 13 mai 1922.

RIEUX. — Anémie et Cancer. *Revue de Médecine*, oct. 1920, p. 505.

ROGER (H.). — Cancer secondaire du rachis. *Marseille Méd.*, fév. 1925, t. 62.

ROTKY. — Ueber einen Fall von Knochen Karzinom der unter der Erscheinungen der perniziösen Anoemie verlief. *Prager Med. Woch.*, 1906.

ROUSSY et LEROUX. — A propos des métastases dans les cancers irradiés. Documents statistiques. *Bull. Assoc. Franç. Etude du Cancer*, juin 1924, p. 490.

ROUSSY et LABORDE (S.). — A propos de la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein. *Bull. Association Franç. Etude du Cancer*, juil. 1924, p. 560.

ROUVIÈRE (H.). — Anatomie des lymphatiques. Paris, 1932.

S

SALVIN (A.). — Une voie pour les métastases dans le cancer du sein. *Ann. Journ. Surg.*, Saint-Louis, 1930, 9, p. 478.

SABRAZES, JEANNENEY, MATHEY-CORNAT. — Tumeurs des os. Masson et Cie, Editeurs, Paris, 1932.

SAPPEY (C. P. H.). — Traité d'anatomie descriptive. Delahaye, Paris, 1867.

SCHWARTZ (G.) et NADAUD (P.). — Carcinomatose secondaire osseuse généralisée. *Journ. Radiol. et Elec.*, Paris, mai 1931, 15, n° 5, p. 247.

STERNBERG (C.). — La formation des métastases. *Wien. Klin. Woch.*, 19 déc. 1929, 42, n° 51, p. 1621.

STILES. — On the dissemination of Cancer of the Breast. *Brit. Med. Journ.*, 1899, vol. i, P. 1452.

STREICHER (L.). — Métastases rachidiennes des cancers du sein. Thèse, Paris, 1932.

T

TRIPIER. — Du cancer de la colonne vertébrale et de ses rapports avec la paraplégie douloureuse. Thèse, Paris, 1866.

V

VERGÉ-BRIAN. — Lymphatiques des muscles des membres. Thèse, Paris, 1929.

VERDELET. — Fractures quasi spontanées des deux humérus chez une femme opérée de cancer du sein. *Journ. Méd. de Bordeaux*, 20 oct. 1929, 106, n° 27, p. 822.

W

WASSINK (W. F.). — Radiothérapie post-opératoire des cancers du sein à la clinique de l'Institut Néerlandais de recherches sur le cancer. Strahlentherapie, Berlin, 14 nov. 1931, 42, p. 753.

WELTI, HUGUENIN et PLACA. — Aspect radiologique d'ostéite kystique, avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne par métastase néoplasique. *Presse Méd.*, 27 avril 1935, n° 34, p. 687.

WERTMAN AXEL. — Morphologische Blutveränderungen nach radiologischer Behandlung von Mammakarzinom. Acta Radiologica, Stockholm, 1925, vol. p. 220.

WILLIAMS. — Cancer of the male breast bosed on the record of 100 cases With remarks. Lancet, 1889, II, 261.

WINTZ. — Roentgenbehandlung des Mammakarzinoms, Berlin, 1921.

Z

ZIEGLER (F.). — Ueber ungewöhnliche Metastasenbildung in der Leber bei Carcinoma mammae. *Münch. Med. Woch.* 1906, n° 41, erstes Heft.

Imprimerie Toulousaine (Lion & Fils), 2, rue Romiguières